FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967

THÈSE

N° 399

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christiane DIMECH, née ZÉNATI

Née le 9 Décembre 1935, à Constantine (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 16 mai 1967

Cirrhoses cryptogénétiques de l'enfant

*

Etude de 24 observations

Président : M. FAUVERT, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christiane DIMECH, née ZÉNATI

Née le 9 Décembre 1935, à Constantine (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 16 mai 1967

Cirrhoses cryptogénétiques de l'enfant

✳

Etude de 24 observations

Président : M. FAUVERT, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1967

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Cliniques :

— carcinologique ..... DENOIX (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker) ..... REDON (H.)
— cardiol. (Broussais) .. SOULIÉ (P.)
— cardiol. (Boucicaut) .. LENÈGRE (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* LORTAT-JACOB (J.-L.) ; BAUMANN (J.) - *Cochin :* LEGER (L.) - *Hôtel-Dieu :* PATEL (J.) - *Saint-Antoine :* GOSSET - *Salpêtrière :* SICARD (A.) - *Tenon :* OLIVIER (Cl.).
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) .. MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) .... PADOVANI (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) .. CAUCHOIX (J.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) .... FÈVRE (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec). MATHEY (J.)
— dermatol. (Saint-Louis). DUPERRAT (F.)
— endocrinolog. (Pitié) .. DECOURT (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
— chir. et gynéc. (Broca) HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . DEGOS (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades) .... TURPIN (R.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) DELAY (J.)
— maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière) .... CASTAIGNE (P.)
— médicales : *Bicêtre :* DEPARIS (M.) - *Broussais :* MILLIEZ (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* BARIÉTY (M.) - *Pitié :* DREYFUS (G.) - *Saint-Antoine :* CONTE (M.) ; KOURILSKY (R.) ; BOUDIN (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ... DEBRAY (Ch.)
— médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)

MM.

— médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
— néphrologique (Necker) HAMBURGER (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) . DAVID (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) . GARCIN (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* LACOMME (M.) - *Saint-Antoine :* MERGER (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu) OFFRET (G.)
— ophtalmolog. (Cochin). BREGEAT (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)
— pédiatrie (Trousseau) . MOZZICONACCI (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) THIEFFRY (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BROUET (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. COSTE (F.)
— rhumatol. (Lariboisière) SÈZE (S. DE)
— stomatol. (Salpêtrière) . DECHAUME (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
— toxicologique (Widal) . GAULTIER (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré) ..... JUDET (R.)
— urologique (Cochin) .. ABOULKER (P.)
— urologique (Necker) .. COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau) LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
— (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
— (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
— (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . POILLEUX (F.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hématologie ..... ANDRÉ (R.)
BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ... BASTIN (R.)
Médecine : AZERAD (E.) ; BOUR (H.) ; CAROLI (J.) ; DREYFUS (B.) ; GROSSIORD (A.) ; LAMBLING (A.) ; LAUNAY (Cl.) ; PAYET (M.) ; PERRAULT (M.) ; SIGUIER (F.) ; WORMS (R.).
Néphrologie ..... RICHET (G.)

Neuro-chirurgie ..... LE BEAU (J.)
Neurologie ..... LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie ..... PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie . MADURO (R.)
Pédiatrie ..... POLONOVSKI (Cl.)
ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie ..... KREIS (B.)
MEYER (A.)
Rhumatologie ..... DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	Gouygou (Ch.)
Bactériologie	Christol (D.)
Biochimie médicale	Cartier (P.)
	Gonnard (P.)
	Nordmann (J.)
Biologie médicale	Hartmann (L.)
Chirurgie	Cerbonnet (G.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Pédiatrie	Rossier (A.)
Physique médicale	Coursaget (J.)
	Gremy (F.)
Physiologie	Girard (Fr.)
Stomatologie	Chaput (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. Haudduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... Moricard (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... Schwartz (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Laurent (H.), Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlles Durosoy (M.-F.), Roberge (D.), Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection.

A MON ÉPOUX

Dont la tendresse m'est un réconfort permanent.

En témoignage de mon infinie reconnaissance pour son affectueuse compréhension.

A MES FILS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur FAUVERT

Professeur de la Chaire de Biologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur Daniel ALAGILLE

Maître de Conférence Agrégé à la Faculté

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et a mis à notre disposition tous ses dossiers personnels.

Il nous a fait profiter de sa grande expérience clinique dans le domaine si délicat de la pédiatrie.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre admiration.

A Monsieur le Docteur Jean AUVERT

Professeur Agrégé à la Faculté

Il a mis à notre disposition nombre de ses dossiers personnels.

Nous le remercions de son aide et de ses conseils bienveillants.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur R. JOSEPH

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur J.-C. JOB

Médecin des Hôpitaux

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur M. RIBIERRE

Professeur Agrégé

Ils nous ont fait découvrir les mystères de la pédiatrie.

Nous avons bénéficié de leur enseignement et apprécié leur grande expérience clinique.

Nous n'avons toujours trouvé que beaucoup de bienveillance auprès d'eux.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé G. LE LORIER

En nous accueillant avec bienveillance dans son Service, il nous a appris combien est précieuse la collaboration du pédiatre avec l'obstétricien.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre fidèle attachement.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur FÈVRE

Monsieur le Professeur Agrégé R. MALLET

Monsieur le Docteur H. BILLET

Monsieur le Docteur HERRAULT

Monsieur le Docteur OMBREDANNE

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profond respect.

INTRODUCTION

Les cirrhoses infantiles sont sans doute rares, mais elles posent souvent des problèmes diagnostiques difficiles. Cependant, alors qu'affirmer la cirrhose n'offre généralement aucune difficulté, en reconnaître l'étiologie nécessite la confrontation d'arguments cliniques, biologiques, histologiques et leur analyse rigoureuse. Et, il faut reconnaître qu'au terme des différentes investigations, l'étiologie reste souvent mystérieuse.

Le tableau clinique, en dehors de l'aspect particulier fourni parfois par l'étiologie, ne diffère guère de celui de l'adulte, et l'on retrouve associés les signes d'hypertension portale, les signes hémorragiques, l'ictère et les témoins biologiques.

Néanmoins, quelques particularités méritent d'être notées :

Le début survient à un âge variable, mais avec deux périodes de fréquence maximum : dans les premiers mois de la vie et vers trois ans, s'il ne succède pas à un ictère franc, il est volontiers insidieux, banal : les vomissements, la diarrhée, l'anorexie n'attirent pas toujours l'attention, et c'est souvent à un stade avancé, devant des signes marqués (hémorragies, gros ventre, retard du développement staturo-pondéral), qu'est porté le diagnostic.

A la phase d'état, l'ictère est fréquent, souvent au premier plan. L'hypoglycémie, les signes hémorragiques, un retard staturo-pondéral sont très évocateurs.

La cirrhose du foie représente chez l'enfant une affection peu fréquente en France et dans les pays de climat et de civilisation voisins. Craig et coll. [8], au *Children Medical Center* de Boston, retrouvent de 1924 à 1954, 98 cas confirmés par l'histologie, et un nombre comparable de cirrhoses cliniques.

Ruggieri et coll. [18], à la *Mayo Clinic*, colligent 27 cas de 1924 à 1954. Vestermark [24[, 20 cas de 1951 à 1961.

C. DE FERRON [9] rassemble 6 observations sur trois années, dans le Service de Clinique Médicale Infantile de Nantes.

Cette rareté contraste avec le nombre considérable de cirrhoses infantiles observées aux Indes et au Tyrol.

A. — BUT DU TRAVAIL

Le but de ce travail n'est pas de faire une étude générale sur les cirrhoses de l'enfant, mais de tenter de retrouver l'étiologie de cirrhoses pour lesquelles celle-ci était restée imprécisée lors des examens initiaux.

Les opinions des auteurs divergent sur ce point car, si sur les 20 cas de VESTERMARK 11 cas n'ont pu recevoir d'étiologie, CRAIG ne partage pas ce pessismisme et trouve une étiologie dans les 98 cas de cirrhose de l'enfant qu'il a étudiés.

A la lumière de nos connaissances actuelles, peut-on espérer reconnaître une étiologie à ces cirrhoses dites crypto-génétiques ? Après avoir dépouillé les dossiers et reconsidéré les documents anatomo-pathologiques, nous avons réuni les cas qu'il nous a été donné d'étudier en trois groupes :

— un premier groupe pour lequel toute une série d'arguments permet d'admettre une cirrhose d'origine virale et post-nécrotique ;

— un second groupe où la présomption du rôle d'une hépatite reste faible ;

— un dernier groupe : le plus important, restant sans aucune étiologie. Disons d'emblée que, dans aucune de ces observations, le diagnostic de cirrhose métabolique n'a pu être retenu.

On ne relève aucun cas de galactosémie, de fructosémie, de tyrosinose, de maladie de Wilson. Le diagnostic de cirrhose génétique malformative a pu également être écarté. On n'a retrouvé ni fibro-adénomatose biliaire, ni mucoviscidose.

B. — METHODE DE TRAVAIL

Le regroupement s'est fait en tenant compte des différents éléments suivants :

1) *Eléments cliniques :*

Nous avons revu les dossiers cliniques en nous attachant tout particulièrement à l'étude de l'anamnèse. Chaque fois que cela a été

possible, nous avons convoqué les enfants afin de les réexaminer et d'apprécier les caractères évolutifs de leur cirrhose. Dans le cas contraire, nous nous sommes enquis de leur état auprès des médecins traitants.

2) *Eléments biologiques :*

Nous avons tenu compte en premier lieu de l'existence ou non de signes inflammatoires : essentiellement positivité des réactions de floculation.

3) *Eléments anatomo-pathologiques :*

Il nous a paru intéressant et nécessaire de revoir les coupes de biopsie de foie, concernant chacune des observations, de façon critique et sans tenir compte des interprétations antérieures. Nous remercions à cet égard les anatomo-pathologistes qui ont eu l'obligeance de nous confier leurs documents : Madame le Docteur HABIB ; Monsieur le Professeur NÉZÉLOF ; Monsieur le Professeur ORCEL ; Monsieur le Docteur LE TAN VINH ; Monsieur le Docteur MARTIN ; Monsieur le Docteur WATCHI.

Nous remercions également Madame le Docteur M. GAUTHIER pour l'aide qu'elle nous a apportée à l'occasion de ce travail.

C. — MATERIEL D'ETUDE

Ce travail porte sur 24 observations de cirrhose de l'enfant. Ces 24 observations appartiennent à deux groupes bien différents :

— l'un homogène dans le cadre d'un seul Service, celui du Professeur agrégé ALAGILLE ; neuf dossiers de cirrhose sans étiologie ont pu ainsi être réunis ;

— l'autre comprend quinze dossiers de cirrhoses en décompensation portale adressées au Professeur agrégé AUVERT par divers services, en vue d'une intervention palliative de l'hypertension portale.

Nous remercions Monsieur le Professeur agrégé AUVERT et les différents chefs de service qui ont bien voulu mettre à notre disposition tous leurs dossiers personnels : Messieurs les Professeurs ROYER, JULIEN-MARIE, LAMY, CAROLI ; Monsieur le Professeur agrégé MANDE ; Monsieur le Docteur JOB.

OBSERVATIONS

Ce chapitre comporte des résumés d'observations répartis en trois groupes :

A) Cirrhoses de l'enfant pour lesquelles on peut affirmer l'origine post-nécrotique (7 cas).

B) Cirrhoses de l'enfant pour lesquelles l'origine post-nécrotique est seulement probable (6 cas).

C) Cirrhoses de l'enfant sans étiologie (11 cas).

Chaque résumé d'observation est suivi d'une discussion.

* *

A. — CIRRHOSES DE L'ENFANT POUR LESQUELLES ON PEUT AFFIRMER L'ORIGINE POST-NECROTIQUE

Dans le cadre des cirrhoses post-nécrotiques, il faut envisager :
— les cirrhoses secondaires à une hépatite ;
— les cirrhoses d'origine parasitaire : elles sont exceptionnelles ;
— les cirrhoses post-nécrotiques toxiques : ni un toxique, ni un parasite n'a pu, dans aucune de nos observations, être tenu pour responsable.

Nous avons, au contraire, cru pouvoir incriminer une hépatite dans 7 cas, sur la conjonction de critères :
— cliniques ;
— biologiques ;
— histologiques.

1) Les critères cliniques permettant de retenir la notion d'une hépatite probable sont souvent difficiles à établir rétrospectivement.

L'anamnèse n'apporte souvent que des renseignements imprécis, en raison d'une part, des délais variables entre l'hépatite et la cirrhose, d'autre part, de la possibilité d'hépatite anictérique. Sur 30 cas de cirrhose post-hépatitique, Craig [8] retient 8 cas consécutifs à une hépatite néo-natale certaine avec selles décolorées, urines foncées, hépato-splénomégalie et ictère. Huit autres cas ont été consécutifs à une hépatite virale, reconnue sur l'histoire clinique survenue de sept mois à quatre ans auparavant, et marquée par des malaises, de l'anorexie, de la fièvre, des vomissements, des urines foncées.

Dans un troisième groupe de 13 enfants, aucun antécédent ictérique ne fut retrouvé. L'âge d'apparition des signes se situe entre six mois et onze ans et la maladie fut progressive et insidieuse chez tous les enfants. Chez 8 d'entre eux, les signes révélateurs furent des douleurs abdominales ; chez 4 autres, ce furent une épistaxis ou des gingivorragies ; chez un dernier, ce fut un épisode diarrhéique ayant duré six semaines. Ces enfants présentaient pour la plupart une hépatomégalie. Une ascite se développa chez 4 d'entre eux, et des varices œsophagiennes chez 2.

Sur les 15 enfants présentant une cirrhose, Ruggieri [18] remarque que 9 d'entre eux avaient présenté un ictère à un moment quelconque de leur vie. Dans les cas où manque l'ictère, on peut, en faveur de l'hépatite, retenir la tendance hémorragique, la fièvre (44 %), l'apparition d'une ascite et d'œdèmes des membres inférieurs, la splénomégalie, les troubles neurologiques.

Martirani [15] décrit 11 cas de cirrhose post-nécrotique prouvée histologiquement. Cliniquement, le début fut soit brutal avec ictère, ou bien le tableau fut celui d'une hypertension portale avec ou sans ascite et d'évolution plus bénigne. Dans 2 cas seulement, les antécédents ont permis de rattacher la cirrhose à une hépatite.

Salas [19] rapporte le cas d'un garçon de dix-neuf mois mort dans un tableau de coma hépatique. A l'âge de trois mois, cet enfant avait présenté un épisode ictérique avec anorexie, constipation, hyperthermie. A l'âge de dix-neuf mois, survient un coma hépatique brutal avec ascite ; quinze jours auparavant, il y avait eu un épisode diarrhéique avec hyperthermie. On découvre alors une hypertension portale.

L'enfant meurt rapidement et l'histologie confirme le diagnostic de cirrhose post-hépatitique.

Lamy et coll. [13], étudiant les aspects cliniques des cirrhoses méta-ictériques de l'enfant, insistent sur l'ictère, les troubles digestifs,

la fièvre. Le foie est gros, sensible, la rate souvent augmentée de volume. Puis l'ictère régresse, le foie diminue de volume. Parfois, l'ictère se prolonge et donne lieu à plusieurs rechutes. Une cirrhose atrophique se constitue qui conduit à la mort en deux à quinze mois, dans un tableau d'insuffisance hépatique.

Il existe aussi des formes tardives reconnues des années après un ictère et dont la filiation n'est pas toujours facile à établir avec certitude.

Blanco-Rabassa [4], dans une série de 40 cas qui présentaient diverses altérations hépatiques, trouve une fréquence de 7,5 % pour la cirrhose post-nécrotique. Il présente 3 cas de cirrhose chez des enfants, sans doute séquelle d'une hépatite virale antérieure. Deux avaient présenté un ictère fébrile avec urines foncées, rétrospectivement deux ans et quatre ans auparavant.

Dans les 3 cas, l'étude histologique avait montré des images typiques de cirrhose post-nécrotique.

Ces cirrhoses post-hépatitiques peuvent revêtir un caractère familial.

Christiaens [7] et coll. présentent le cas de deux frères, nés à deux ans de différence, ayant eu l'un et l'autre une longue série de troubles intestinaux. Une cirrhose se révèle rapidement, entraînant la mort. Dans les 2 cas, c'est un ictère fébrile avec ascite qui a inauguré la maladie. Les auteurs pensent qu'il s'agit d'une contamination maternelle. Comme les enfants n'avaient ni l'un, ni l'autre présenté d'ictère néo-natal, ils admettent que la maladie a eu un cours latent totalement anictérique.

2) Les signes biologiques caractérisant les cirrhoses post-hépatitiques sont assez univoques pour la majorité des auteurs. Si l'absence de signe de souffrance cellulaire ne peut constituer un argument contre ce diagnostic, en revanche, la positivité des tests inflammatoires est l'argument le plus solide qui appartient en propre aux cirrhoses inflammatoires et n'existe ni dans les cirrhoses métaboliques, ni dans les cirrhoses biliaires.

Dans le groupe des 13 enfants étudiés par Craig et n'ayant pas présenté d'épisode ictérique, les tests de floculation furent positifs dans tous les cas, sauf un.

Le malade de Salas avait également des tests de floculation positifs.

Dans les 11 cas de cirrhose post-nécrotique vérifiés histologiquement, étudiés par Martirani, les réactions de floculation étaient toujours indiscutablement positives.

Sur les 27 cas étudiés par RUGGIERI, les réactions inflammatoires étaient positives dans 11 cas. De même dans les 3 cas présentés par BLANCO-RABASSA et coll., et chez les deux frères étudiés par CHRISTIAENS, les réactions de floculation étaient fortement positives.

Cette positivité des réactions inflammatoires semble donc un élément nécessaire pour pouvoir affirmer l'origine post-nécrotique d'une cirrhose.

3) LES CRITÈRES ANATOMO-PATHOLOGIQUES : un fait paraît capital et remarquable quand on aborde l'étude des documents anatomo-pathologiques, c'est l'absence absolue de stéatose dans les cirrhoses post-nécrotiques. LAMY et coll. insistent sur ce point.

Le deuxième élément sur lequel les auteurs sont d'accord, est l'importance et la précocité de l'atteinte cellulaire. Les signes de dégénérescence et de nécrose sont au premier plan (RUGGIERI, CRAIG, BLANCO-RABASSA, SALAS, LAMY).

Pour MARTIRANI, par contre, la nécrose est un fait inconstant.

Les cellules sont œdémateuses, ballonnisées, clarifiées.

RUGGIERI remarque la présence de cellules géantes multinucléées.

Cependant, ces signes d'altération cellulaire ne sont interprétables que lorsque la sclérose n'est pas étouffante. Celle-ci est à point de départ portal et à évolution secondairement annulaire, habituellement envahie par des cellules inflammatoires, caractère souligné par tous les auteurs.

Après avoir regroupé les différents éléments qui permettent de s'orienter vers le diagnostic de cirrhose post-nécrotique, nous allons analyser chacune des 7 observations de ce groupe.

- **OBS. N° 1 :** Ban... Saïd, né en 1959

Histoire de la maladie :

Adressé le 17 novembre 1962 par un dispensaire pour découverte, lors d'un examen systématique, d'un gros foie. On ne note aucun antécédent particulier, il n'y a pas de notion d'ictère, les antécédents familiaux sont sans particularité.

Examen :

Il existe un gros foie débordant le rebord costal de trois travers de doigt, mesurant 8,5 cm sur la ligne mamelonnaire, de consistance dure ; le rebord inférieur est tranchant, la surface lisse. L'abdomen est mou et ballonné. Il n'y a ni grosse rate, ni circulation collatérale. Le reste de l'examen est normal, mais il existe un retard staturo-pondéral chez cet enfant de trois ans qui pèse 12,960 kg et mesure 86,5 cm.

Au total, le gros foie associé à un retard staturo-pondéral avait fait évoquer le diagnostic de glycogénose hépatique et une glycémie normale avait fait envisager un déficit en phosphorylase.

Biologie :

— cholestérol total : 1,20 g ;
— cholestérol estérifié : 0,53 g ;
— rapport : 0,43 ;
— complexe prothrombique perturbé ;
— protides : 75 g ;
— transaminases : G.O., 80 unités ; G.P., 88 unités ;
— thymol positif ;
— Kunkel positif ;
— Wunduly : 0 ;
— par ailleurs, la recherche d'une parasitose, d'un kala-azar a été négative ;
— le test à la sueur a été normal.

Le 3 décembre 1962, on fait une ponction-biopsie hépatique qui fait le diagnostic de cirrhose annulaire manifeste : « Il existe des travées de sclérose épaissies et infiltrées par un grand nombre de cellules inflammatoires. Les canaux biliaires et les hépatocytes sont normaux. Il n'y a pas de signe de surcharge. »

Au cours de l'hospitalisation, l'enfant présente une poussée ascitique avec augmentation du volume du foie et atteinte de l'état général.

En janvier 1964, l'enfant est revu : le foie a régressé de volume, il est de consistance normale, il n'y a pas de splénomégalie. Le bilan biologique hépatique est normal.

En octobre 1964, une nouvelle biopsie hépatique montre une image superposable à celle de la biopsie précédente avec fibrose portale, sans cirrhose annulaire, associée à une discrète surcharge glycogénique des hépatocytes.

Cet enfant n'a pas été revu depuis cette date.

— *En résumé :* Gros foie découvert à l'âge de trois ans, chez un garçon présentant un retard staturo-pondéral. Les réactions de floculation ont été trouvées positives ; la biopsie hépatique a révélé l'existence d'une cirrhose annulaire contenant des éléments inflammatoires.

Discussion :

Chez cet enfant, le diagnostic de cirrhose post-nécrotique a été retenu malgré l'absence d'antécédent connu d'hépatite sur des signes biologiques : positivité des réactions de floculation, et sur des signes anatomo-pathologiques : l'existence d'une cirrhose annulaire contenant un grand nombre de cellules inflammatoires.

- **OBS. N° 3 :** Bla... Bernard, né le 14 avril 1958, au terme d'une grossesse normale et d'un accouchement sans incident, pesant 3,100 kg

Histoire de la maladie :

Au cinquième jour de la vie : subictère conjonctival ; au huitième jour de la vie : hématurie avec pyurie, hémorragie du cordon, vomissements striés de sang. L'ictère dure trois mois avec poussées et rémissions. Le développement psychomoteur a été normal.

En octobre 1960, on découvre une hépato-splénomégalie en même temps qu'au frère. Les examens biologiques faits alors montraient un Mac Lagan positif, un Gros positif à +.

L'enfant a alors reçu un traitement de cortancyl : 12 mg pendant huit jours.

En décembre 1960, vu par le Professeur ROYER : l'enfant a deux ans et demi, mesure 93 cm, pèse 15,200 kg. Il existe une hépatomégalie portant essentiellement sur le lobe gauche, le foie est dur, déborde de un à deux travers de doigt. La rate déborde de un travers de doigt. Il n'y a pas de circulation collatérale, pas d'ascite. Il existe des ecchymoses de la face externe de la cuisse droite et de la face.

Biologie :

— cholestérol total : 3,46 g ;
— temps de Quick : 70 % ;
— proaccélérine : 90 % ;
— proconvertine : 100 % ;
— transaminases : G.O., 129 unités ; G.P., 176 unités ;
— les gamma-globulines sont augmentées à l'électrophorèse ;
— on fait une biopsie hépatique : « Bien que les bandes de sclérose soient moins accentuées que sur la biopsie du frère, il semble possible de faire le diagnostic de cirrhose sur ce petit morceau de foie ; par contre, il existe une stéatose importante. »

En avril 1964, selle sanglante, noire, pendant quatre jours.

A l'examen : enfant pesant 24 kg pour 1,15 m ; l'hépatomégalie prédomine sur le lobe gauche avec foie dur et non douloureux. Splénomégalie de 13 cm ; pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Le bilan biologique montre alors :

— un cholestérol total à 2 g ;
— un cholestérol estérifié à 1,38 g ;
— un taux de prothrombine à 54 % ;
— transaminases : G.O., 1,39 ; G.P., 2,79 ;
— thymol négatif ;
— Hanger négatif.

On fait une splénoportographie qui montre une pression portale à 32 cm.

Le 15 mai 1964 : anastomose porto-cave. Le foie est de couleur blanchâtre, de surface irrégulière, hérissée de nombreux nodules de régénération. On a l'impression à certains endroits d'un foie ficelé.

La biopsie lue par le Docteur Martin : « Ce petit fragment hépatique conserve une structure trabéculaire assez régulière, tout au moins dans les territoires intacts. Ce parenchyme est mutilé par des travées de sclérose, très épaisses, annulaires, qui laissent subsister des nodules de taille très variable, certains sont volumineux et conservent en leur sein une disposition portale et centro-lobulaire intacte, d'autres sont réduits à quelques reliquats de travées dans lesquels on ne retrouve aucune trace d'espace porte. Cette sclérose, parcourue par de nombreux vaisseaux plus ou moins congestifs, est riche en cellules inflammatoires, lymphoplasmocytaires, parfois groupées en petits amas. Mais le fait le plus remarquable est l'absence totale, dans toute cette large biopsie, de formation canalaire excrétrice, même dans les espaces portes les plus volumineux. Quelques-unes de ces cellules proches des espaces portes contiennent des grains pigmentaires brunâtres qui sont de temps à autre franchement de type biliaire. Il s'agit donc au total d'une cirrhose hépatique à nodules très inégaux avec, semble-t-il, une agénésie des canaux biliaires excréteurs au moins distaux.

En février 1965, ictère variable depuis l'intervention. Les selles habituellement peu colorées sont tout à fait décolorées par moments. Le foie est palpable, dur, ferme dans le creux épigastrique, donnant une sensation normale au niveau du lobe droit.

Sur le plan biologique :

— transaminases : G.O., 100 U.K. ; G.P., 95 U.K. ;

— test de Hanger positif.

L'enfant est alors mis à un traitement par le cortancyl.

En mai 1965, l'enfant décède dans un tableau d'insuffisance hépatique.

— *En résumé :* Hépatosplénomégalie découverte à l'âge de deux ans chez un garçon ayant présenté un ictère néo-natal, prolongé pendant trois mois. Les réactions de floculation sont positives, la biopsie hépatique révèle une cirrhose annulaire riche en cellules inflammatoires. Une anastomose porto-cave n'empêche pas le décès dans un tableau d'insuffisance hépatique à l'âge de sept ans.

Discussion :

Chez cet enfant, le diagnostic de cirrhose post-nécrotique peut être proposé pour les raisons suivantes : ictère néo-natal prolongé et variable que l'on peut rapporter à une hépatite néo-natale, augmentation des gamma-globulines et réactions de floculation positives.

Enfin, sur le plan anatomo-pathologique, la richesse en cellules inflammatoires de la sclérose annulaire est très évocatrice.

- **OBS. N° 4 :** Bla... Georges, né le 15 novembre 1956, frère du précédent, pesant 2,980 kg à la naissance

Histoire de la maladie :

Au huitième jour de la vie, ictère néo-natal ayant duré trois mois avec selles décolorées. A l'âge de deux mois, on découvre un gros foie et une grosse rate.

En janvier 1961, deux selles noires avec ascite. On met l'enfant au cortancyl, 25 mg par jour.

En mars 1961, enfant de cinq ans mesurant 1,02 m, pesant 18 kg ; le foie et la rate sont augmentés de volume ; il n'y a pas de circulation collatérale.

On fait une splénoportographie (Docteur Auvert) : la veine porte est normale, l'hépatographie est de tonalité irrégulière.

Sur le plan biologique :

— cholestérol total : 2 g ;
— cholestérol estérifié : 1,20 g ;
— rapport : 0,60 ;
— protides : 91 g ;
— rapport sérine/globuline = 1 ;
— les gamma-globulines sont augmentées ;
— les réactions de floculation *fortement positives.*

Le 29 décembre 1960, ponction-biopsie hépatique interprétée par le Docteur Habib : « Le fragment de foie examiné est considérablement remanié par de très volumineuses bandes de sclérose, le lobulant d'une façon inégale. Il existe à l'intérieur de ces bandes de sclérose de très nombreux néo-canalicules biliaires, mais assez peu de cellules inflammatoires. Les hépatocytes sont volumineux, leur cytoplasme est parfois clair et contient quelques rares enclaves lipidiques. »

En conclusion : cirrhose importante dont il n'est pas possible, histologiquement, de préciser l'étiologie.

Cet enfant n'a pas reçu de cortancyl. On ignore quel a été son état jusqu'en décembre 1962, date du décès à l'âge de six ans.

— *En résumé :* Hépatosplénomégalie découverte à l'âge de deux mois chez un garçon ayant présenté un ictère néo-natal, prolongé pendant trois mois, avec selles décolorées. Les réactions de floculation sont positives. La biopsie hépatique révèle une sclérose avec altérations cellulaires importantes. Cet enfant décède à l'âge de six ans.

Discussion :

Chez cet enfant, le diagnostic de cirrhose post-nécrotique a été retenu, d'une part sur les antécédents : cet ictère néo-natal ayant duré trois mois avec décoloration des selles peut, malgré l'absence de confirmation biologique, être considéré comme l'expression d'une hépatite néo-natale ; sur le plan biologique, il existait à l'âge de cinq ans une augmentation des gamma-globulines et des réactions inflammatoires fortement positives. Enfin, sur le plan anatomo-pathologique, l'existence au sein de la sclérose de nombreux néo-canalicules biliaires et les altérations cellulaires sont des arguments importants.

Divers auteurs ont décrit des cas de cirrhose familiale (Christiaens, Craig, Vestermak). Ils pensent généralement qu'il s'agit d'une contamination maternelle. La maladie peut avoir un cours latent totalement anictérique, mais cette hypothèse par laquelle la contamination serait intra-utérine ne peut avoir de preuve formelle dans l'état actuel de nos moyens d'investigation.

• **OBS. N° 7 :** Cha... Annie, née le 1er octobre 1951 (Docteurs Julien-Marie, Auvert et Sée)

Histoire de la maladie :

Deuxième enfant d'une fratrie de sept, née au terme d'un accouchement normal. Le poids de naissance, les conditions d'élevage, les étapes du développement psycho-moteur ne sont pas connus. Dans les antécédents personnels et familiaux, on ne note aucun fait particulier. L'interrogatoire de la mère n'a pas révélé le moindre signe anormal pendant la grossesse ; cet enfant n'a jamais présenté d'ictère.

En septembre 1955, on découvre une splénomégalie importante.

A l'examen, enfant de quatre ans, pesant 13,200 kg, mesurant 0,94 m.

En dehors d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie, il existe une circulation collatérale importante. Le reste de l'examen est normal. Trois ans auparavant, il y avait eu un épisode de diarrhée, de durée indéterminée, avec urines foncées.

Biologie :

— cholestérol total : 2,25 g ;
— cholestérol estérifié : 1,36 g ;
— thymol : positif ;
— les gamma-globulines sont augmentées.

En avril 1957, on constate une augmentation du foie et de la rate. On ne possède pas de renseignement sur un éventuel bilan hépatique. On sait seulement que le taux de prothrombine était à 55 %. On ne retrouve aucun compte rendu de biopsie. L'enfant reçoit alors un traitement de cortancyl dont on ignore les doses et la durée.

En mai 1962, l'enfant a onze ans, pèse ?, mesure ?. L'état général est très satisfaisant, le développement paraît normal. L'enfant n'a pas été hospitalisée à cette époque, mais un bilan fait en province montrait :

— des protides à 77 g par litre ;
— des gamma-globulines toujours très augmentées ;
— un Mac Lagan positif.

Depuis, les lettres adressées à la famille pour avoir des nouvelles de l'enfant sont restées sans réponse.

En décembre 1966, la ponction-biopsie d'avril 1957 est revue : « Sur ce fragment, il n'existe aucun espace porte entier, ce qui en rend l'interprétation discutable. Néanmoins, on est frappé par l'existence d'une fibrose très importante et très cellulaire à développement certainement annulaire. On ne retrouve sur aucun des fragments d'espace porte, les éléments normaux de la triade portale. Il ne semble pas exister un développement de néo-canalicules biliaires au sein de cette fibrose. Les lésions des hépatocytes dans le lobule paraissent diffuses, généralisées à tout le lobule et considérables. En effet, la plupart des cellules ont un noyau picnotique, à cytoplasme clair, certaines d'entre elles n'ont même plus de noyau du tout.

En conclusion, cirrhoses annulaire très inflammatoire avec lésions intenses et diffuses des hépatocytes. L'aspect général de cette petite biopsie serait compatible avec le diagnostic de cirrhose post-nécrotique. »

— *En résumé :* Découverte d'une splénomégalie à l'âge de quatre ans, chez une fille ayant peut-être présenté un épisode d'hépatite. Les réactions de floculation sont positives ; la biopsie évoque le diagnostic de cirrhose post-nécrotique.

Discussion :

Le diagnostic de cirrhose post-nécrotique peut être ici retenu, sur la possibilité d'épisode d'hépatite avec diarrhée et urines foncées ; l'augmentation des gamma-globulines et la positivité des réactions de floculation, enfin sur les résultats de la biopsie qui a montré une fibrose très inflammatoire annulaire, avec lésions diffuses des hépatocytes : les noyaux sont picnotiques, il y a clarification du cytoplasme.

• OBS. N° 14 : Mén... Sylvie, née le 26 février 1962 (Docteurs Alagille et Auvert)

Enfant née avec un poids de 2,900 kg.

A la troisième semaine de la vie, ictère généralisé avec signes de rétention et selles un peu décolorées. Cet ictère a duré cinq semaines avec une réaction de Coombs négative à deux reprises.

A l'âge de deux ans cinq mois, épistaxis à répétition.

A l'âge de deux ans neuf mois, on découvre à l'occasion d'une angine hyperpyrétique une hépatomégalie importante avec splénomégalie.

L'enfant est adressée en janvier 1965 pour hépatosplénomégalie et thrombopathie. A l'examen, enfant de trois ans pesant 14,450 kg, mesurant 98 cm.

On est frappé, d'une part, par la présence de nombreuses dilatations capillaires et varicosités au niveau des joues, des paupières supérieures et du dos. Il existe quelques hématomes au niveau des jambes ; d'autre part, par l'augmentation considérable du foie, du lobe gauche en particulier qui est nodulaire. Le lobe droit semble de volume normal, mais la face inférieure présente quelques petits nodules. Il n'y a ni circulation collatérale ni ascite ; les fosses lombaires sont libres.

Biologie :

1) *Du point de vue de la thrombopathie :* le temps de saignement est allongé, plaquettes à 165.000/mm^3 ; rétraction du caillot : médiocre ; le test de tolérance à l'héparine est allongé ; la consommation de prothrombine est pathologique. Donc, il existe des anomalies des plaquettes mal interprétées.

2) *Au niveau du foie :*

— cholestérol total : 2,10 g ;
— rapport d'estérification : 0,68 ;
— complexe prothrombique normal ;
— les transaminases sont légèrement augmentées ;
— les protides totaux sont normaux ;
— il existe une augmentation des α_2-globulines, une diminution des α_1-globulines ;
— les tests inflammatoires sont très positifs.

Il existe sur les radiographies des varices œsophagiennes.

Une exploration chirurgicale est alors décidée ; elle montre un foie d'allure cirrhotique, avec dissémination de nodules sur les deux lobes, d'aspect clouté. La pression est de 42 cm.

Une iléoportographie per-opératoire montre la présence de shunts œsophagiens importants et une anomalie d'imprégnation vasculaire au niveau du lobe gauche du foie.

En mars 1965, le Docteur Auvert fait une anastomose ilio-cavo-mésentérique et une splénectomie. La pression portale est de 40 cm.

Pour garantir la perméabilité de l'anastomose après les manifestations hématologiques à type d'hypercoagulabilité apportées par la splénectomie, on institue un traitement anticoagulant qui sera poursuivi jusqu'en octobre 1965.

Enfin, un traitement anti-inflammatoire par le cortancyl est institué, 20 mg par jour, un jour sur deux.

En octobre 1965, le traitement cortisonique est bien toléré ; le lobe gauche du foie reste très hypertrophié ; le lobe droit est palpé à deux travers de doigt sur la ligne axillaire antérieure avec un bord encore tranchant et de consistance ferme.

En mars 1966, enfant de quatre ans pesant 17,300 kg, mesurant 1,05 m.

Le lobe gauche est à gauche de la ligne médiane, à un travers et demi sous le gril costal ; le lobe droit, à droite de la ligne médiane, à deux travers de doigt, il n'est plus palpable sur la ligne mamelonnaire. L'impression de dureté n'est plus retrouvée, enfin on a noté une régression partielle mais indiscutable des nombreuses varicosités des pommettes, antérieurement notées. Par ailleurs, les varices œsophagiennes ont disparu.

Biologie :

— plaquettes : 230.000 ; il existe une légère hypercoagulabilité au test de tolérance à l'héparine. *Les réactions de floculation sont positives.* La corticothérapie a été poursuivie.

En septembre 1966, enfant de quatre ans et demi pesant 19,100 kg, mesurant 1,08 m.

Le foie reste gros, surtout au niveau du lobe gauche qui reste dur. Sur le lobe droit, on a un nodule de la taille d'une pièce de un franc.

Aspect très évocateur à la radiographie de l'œsophage de varices, mais qui existaient déjà en contrôle post-opératoire de mars 1965. Il n'avait pas été retrouvé en juillet 1965. On continue la corticothérapie discontinue.

1° *Biopsie chirurgicale du 22 janvier 1965 :* « La biopsie chirurgicale a permis l'étude de trois fragments sous-capsulaires du lobe gauche du foie, présentant des lésions comparables. On y voit des nodules de parenchyme hépatique dont les hépatocytes sont, dans l'ensemble, peu altérés, leur taille étant régulière, leur cytoplasme homogène, leur noyau d'aspect normal. Dans ces hépatocytes, on voit cependant des inclusions arrondies, intra-cytoplasmiques, uniques et de taille égale ou supérieure à celle du noyau ou multiples et de taille beaucoup plus petite, homogènes, très éosinophiles, dont la signification est ignorée. Les nodules parenchymateux ne contiennent pas en général de formations vasculaires, ni portale,

ni centro-lobulaire (nodule de régénération). Ils sont isolés dans une nappe sclé-reuse qui occupe tout le reste de la préparation. Dans cette sclérose assez lâche sont disséminés de nombreux capillaires de taille variée, souvent très dilatés, de forme arrondie ou ovalaire, bordés d'un endothélium plat, non modifié, sans autre formation pariétale. Leur lumière contient fréquemment des globules rouges. Au contact des nodules parenchymateux ou entre deux nodules voisins, on peut voir des néo-canalicules biliaires et là les télangiectasies sont beaucoup moins abondantes ou sont absentes. La sclérose est parsemée de nombreuses cellules inflammatoires, lymphocytoïdes surtout, parfois polynucléaires, surtout dans la capsule de Glisson.

« C'est au sein des plaques scléreuses que l'on retrouve les groupements vasculo-biliaires portaux, d'autant plus facilement reconnus que leurs vaisseaux sont de grande taille et dilatés. L'image observée est celle d'une régression paren-chymateuse cirrhogène inflammatoire, hypervascularisée, dont les éléments ne peu-vent, dans l'état actuel des lésions, orienter vers une étiologie précise. »

2° *Biopsie chirurgicale* du 25 mars 1965 du lobe droit du foie : « Sur ce pré-lèvement, le parenchyme hépatique est en grande partie remplacé par une nappe de tissu conjonctif, au sein de laquelle persistent quelques nodules arrondis d'hépa-tocytes.

« Ces hépatocytes sont peu altérés, cependant on note quelques cellules binu-cléées, quelques noyaux hypertrophiques ou vacuolaires et, comme sur la biopsie précédente, des inclusions éosinophiles arrondies intra-cytoplasmiques.

« Ces nodules ne contiennent pas d'espace porte, rarement une veine centro-lobulaire. La nappe scléreuse qui les isole est parcourue de nombreux capillaires à lumière plus ou moins dilatée, à endothélium aplati. Elle est piquetée de cellules inflammatoires isolées ou en amas, cellules lymphocytoïdes surtout, avec quelques polynucléaires, notamment sous la capsule.

« On y voit des plages de néo-canalicules en assez grand nombre, quelques espaces portes sont reconnaissables dans la sclérose par la juxtaposition de branches artérielles, hépatiques et de canaux biliaires normalement constitués. Il n'y a pas de rétention biliaire.

« En résumé : l'image histologique est identique à celle observée sur la pré-cédente biopsie ; elle n'est pas incompatible avec un diagnostic de cirrhose post-nécrotique.

— *En résumé :* Hépatosplénomégalie découverte à l'âge de trois ans chez une fille ayant présenté à la troisième semaine de la vie un ictère généralisé avec signes de rétention. Les réactions de floculation sont fortement positives. On fait une splénectomie et une anastomose ilio-cavo-mésentérique, on institue un traitement cortisonique prolongé. L'aspect anatomo-pathologique est celui d'une cirrhose en résumé très inflammatoire et hypervascularisée.

Discussion :

Le diagnostic de cirrhose post-nécrotique est retenu en raison des antécédents hautement probables d'hépatite dans le premier mois de la vie, sur la forte positivité des réactions de floculation, positivité

qui a persisté malgré le traitement corticoïde prolongé, enfin sur les données des biopsies hépatiques qui ont montré l'une et l'autre l'aspect d'une cirrhose très inflammatoire et hypervascularisée.

- **OBS. N° 16 :** Mor... Denise, née le 17 décembre 1956 (Docteurs Alagille, et Grenier de Bayonne)

Histoire de la maladie :

Enfant de l'Assistance Publique dont on ne connaît pas les antécédents mais qui serait née à terme, pesant 3 kg et ne mesurant que 46 cm.

Les premières années de la vie auraient été normales, tant sur le plan somatique que psycho-moteur.

A l'âge de trois ans, les tests psychiques objectivent des anomalies et on note des troubles caractériels attribuables aux conditions d'élevage.

Le 7 juin 1963, l'enfant, âgée de six ans et demi, présente un syndrome abdominal douloureux brutal au cours duquel on découvre une ascite, une circulation collatérale, un foie volumineux débordant de 11 cm sur la ligne mamelonnaire et légèrement douloureux à la pression, une rate nettement perçue débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

Au cours de ce syndrome, l'enfant a eu une hématémèse. Le lendemain, éclatait un syndrome infectieux et on trouvait dans le sang un pneumocoque, de même que dans le liquide d'ascite qui présentait les caractères d'un transsudat.

Biologie :

— cholestérol total : 1,10 g ;
— cholestérol estérifié : 0,45 g ;
— prothrombine : 56 % ;
— transaminases : S.G.O.T., 207 unités ; S.G.P.T., 44 unités ;
— les gamma-globulines sont augmentées ;
— les réactions de floculation sont *positives* +++.

D'urgence, on institue un traitement antibiotique massif.

Le 8 juillet 1963, début du traitement par le cortancyl qui sera poursuivi jusqu'au 2 octobre 1963.

Le 22 juillet, hématémèse de moyenne abondance.

Le 13 août, on fait une laparotomie exploratrice : le foie est dur, roux, de surface irrégulière. On fait une biopsie chirurgicale (Hôpital de Bayonne) : « A l'examen des fragments de parenchyme hépatique, on constate :

1° Des altérations importantes des hépatocytes, la plupart d'entre eux sont clarifiés et souvent tuméfiés ; d'autres sont rétractés, éosinophiles. Les cellules bi ou multinucléées ne sont pas rares (sans formation giganto-cellulaire cependant). On voit de nombreux noyaux picnotiques, surtout dans les cellules éosinophiles mais aussi dans les cellules clarifiées. Quelques plages de parenchyme sont même complètement nécrotiques ; les limites cellulaires et le cytoplasme ont disparu et il ne persiste plus dans ces plages que des noyaux en pycnose.

2° Une importante infiltration inflammatoire : cellules rondes et polynucléaires qui siègent dans les espaces portes (encore que certains en contiennent très peu)

ou à leur périphérie et surtout dans les lobules mêmes, où elles se développent en amas arrondis ou en traînées le long des travées fibreuses linéaires à tendance tantôt annulaire, tantôt disséquante, s'insinuant entre les travées d'hépatocytes. Dans ces travées fibreuses et surtout près des espaces portes, on peut voir encore quelques néo-canalicules biliaires. L'une de ces travées isole un nodule de régénération dont les hépatocytes sont normaux. Il n'y a pas de rétention biliaire. En résumé, l'image histologique est celle d'une hépatite subaiguë à évolution cirrhogène. » (Docteur Cochars.)

Grâce au traitement, l'amélioration clinique a été nette, cependant que persistent hépato et splénomégalie. Il n'y a pas de varices œsophagiennes. Sur le plan biologique, remontée à 70 % du taux de prothrombine et du rapport d'estérification du cholestérol vers 0,60 ; le rapport albumine/globulines dépasse l'unité ; l'épreuve à la sulfobromophtaléine, quoique encore très anormale, s'améliore ; les réactions de floculation sont moins fortement positives.

Entre décembre 1963 et juin 1964, l'enfant est régulièrement suivie ; l'état est stationnaire sur le plan clinique ; sur le plan biologique, les transaminases remontent et les réactions de floculation se repositivent. Le traitement par le cortancyl est alors repris à la dose de 40 mg par jour.

En septembre 1964, l'enfant est hospitalisée dans le Service du Docteur Alagille : à l'examen, cirrhose et hypertension portale évidentes. Le foie est dur, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal, la rate est volumineuse ; il existe une ébauche de circulation collatérale épigastrique ; l'enfant est subictérique et présente quelques télangiectasies de la face et des ecchymoses diffuses sur le corps ; par contre, on ne retrouve ni ascite ni œdème. Trois jours après l'entrée, petite hématémèse :

Biologie :

— cholestérol total : 1,55 g ;
— cholestérol estérifié : 0,50 g ;
— le complexe prothrombique est très touché sur tous les secteurs avec pro-accélérine à 50-60 % ;
— les transaminases sont augmentées : 250 unités ;
— les réactions de floculation sont *très positives.*

Splénoportographie : pression splénique à 30 cm ; il existe de discrètes varices œsophagiennes ; l'hépatographie est pâle. Les reins sont normaux à l'urographie.

En novembre 1964 : intervention par le Docteur Auvert : anastomose mésentérico-cave. Le contrôle radiologique post-opératoire montre la persistance d'une hypertension portale avec gradient de pression au niveau de l'anastomose. Le foie est assez peu scléreux, de couleur rosée ; le lobe gauche est lisse, le lobe droit semé de nodules ayant l'aspect de grumeaux légèrement indurés.

On fait une biopsie (Docteur Cochard) :

1° Lobe gauche : le prélèvement hépatique n'est reconnaissable que par la présence d'un vaste espace porte et de ses ramifications ; tout le reste du parenchyme est remplacé par une plage de sclérose jeune, lâche, très vascularisée par de nombreux capillaires, envahie de cellules inflammatoires, cellules rondes et polynucléaires dispersés ou en amas arrondis. Au sein de la sclérose, on reconnaît çà et là quelques hépatocytes isolés ou en groupes de quelques cellules et des

néo-canalicules biliaires dont la topographie indique qu'il s'agit certainement de cellules hépatiques dédifférenciées. Les rares hépatocytes visibles montrent des signes de souffrance cytoplasmique et nucléaire. La structure des espaces portes est restée normale. Pas de rétention biliaire.

2° Lobe droit : les remaniements sont identiques à ceux du lobe gauche, sauf la présence de deux nodules de régénération, enchâssés dans la prolifération conjonctive et dont les hépatocytes sont normaux.

En résumé, « destruction massive du parenchyme hépatique dans les deux zones sous-capsulaires prélevées par une sclérose évolutive. Présence de deux micro-nodules de régénération ».

En juin 1965, deux ans après le début des troubles, le syndrome inflammatoire reste notable et la valeur fonctionnelle du foie est très abaissée :

— cholestérol estérifié : 1,45 g ;
— rapport d'estérification : 0,64 ;
— transaminases : S.G.O.T., 65 ; S.G.P.T., 40 ;
— gamma-globulines : 21,7 ;
— Mac Lagan positif ;
— Hanger +++.

On remet l'enfant au cortancyl : 40 mg deux jours sur quatre.

On n'a pas de nouvelles de l'enfant depuis juin 1965.

En décembre 1966 : coupes revues par le Docteur Le Tan : « Le bouleversement architectural est très important ; on distingue quelques nodules de régénération, mais dans les autres zones, il n'y a pas du tout de cellules hépatiques visibles mais uniquement des cellules inflammatoires ; l'aspect de cette lame est assez étonnant. On ne peut pas parler sur la lame examinée de cirrhose histologique car la fibrose n'est pas assez importante ; cependant, dans un endroit, il semble que l'on voit un début d'annulation ; on ne peut donc pas dire nécrose, mais on peut penser qu'il y a eu nécrose.

« Conclusion : hépatite subaiguë cirrhogène. Cirrhose en voie de constitution. Quant à l'étiologie, cet aspect de disparition des cellules hépatiques se voit au cours des hépatites infectieuses ou toxiques. L'origine toxique est peu vraisemblable étant donné l'intervalle de un an entre les deux coupes.

« Hépatite nécrotique cirrhogène. »

— *En résumé :* Cirrhose découverte à l'occasion de la décompensation ascitique et hémorragique d'une hypertension portale chez une fille de six ans et demi, sans antécédent particulier. Les réactions de floculation sont fortement positives et le restent malgré un traitement cortisonique prolongé. Anastomose mésentérico-cave. La biopsie hépatique montre une sclérose très vascularisée et très inflammatoire.

Discussion :

Dans cette observation, le diagnostic de cirrhose post-nécrotique a été retenu comme quasi certain sur la conjonction de signes biologiques : positivité des réactions de floculation, augmentation notable

des gamma-globulines et des signes anatomo-pathologiques : les deux biopsies effectuées donnent des résultats superposables.

On a constaté d'une part des signes de souffrance cellulaire très importants à type de clarification des hépatocytes et pycnose de leur noyau. D'autre part, la présence de nombreuses cellules inflammatoires.

- **OBS. N° 18 :** Piv... Jean-Michel, né le 24 mars 1957 (Docteurs Alagille et Auvert)

Enfant né avec un poids de 4,250 kg, au terme d'une grossesse normale, réanimé pendant une demi-heure, né par forceps.

Pas d'ictère néo-natal.

A l'âge de deux ans, on découvre à l'occasion d'une coqueluche une hépatomégalie.

A l'âge de trois ans, on découvre une splénomégalie qui reste modérée mais variable.

En août 1964, épisode ictérique assez bref ayant débuté le 9 août avec selles décolorées.

A la même époque, plusieurs cas d'hépatite virale ont été signalés dans le centre hélio-marin que fréquentait l'enfant.

Le 17 août, des examens pratiqués à Biarritz ont montré des altérations des fonctions hépatiques, nettement corrigées le 21 septembre. Parallèlement, il existe une lymphocytose à 60 % et une discrète anémie.

L'enfant a été alié jusqu'au 22 septembre et a reçu du cortancyl (doses ?) jusqu'à la même date.

Pendant ce temps, foie et rate ont beaucoup augmenté de volume. La recherche de varices œsophagiennes était négative à cette époque.

Le 21 octobre 1964, hospitalisation dans le Service du Docteur ALAGILLE : enfant de sept ans, mesurant 1,28 m, pesant 29 kg.

Il n'y a pas d'ictère, les selles et les urines sont d'aspect normal. Il existe une ébauche de circulation collatérale au niveau des flancs. Le foie déborde de 4 cm sur la ligne mamelonnaire ; il est de consistance ferme, le bord inférieur est mousse. La hauteur totale est de 9 cm.

La rate déborde nettement le rebord costal (7 cm sur la ligne mamelonnaire), sa consistance est ferme.

Le reste de l'examen est normal.

Le 26 octobre 1964 : splénoportographie. Pression portale à 30 cm ; axe spléno-portal perméable ; hépatomégalie avec riche réseau intra-hépatique et hépatographie normale. Le bilan hépatique pratiqué pendant l'hospitalisation montre :

— cholestérol total : 1,65 ;
— cholestérol estérifié : 1,30 ;
— rapport d'estérification : 0,78 ;
— lipides à 5,50 g ;
— transaminases : G.O., 140 ; G.P., 175 ;

— *réactions de floculation positives ;*
— cuprémie : 112 γ ;
— cuprurie : 157 γ/24 heures ;
— céruloplasmine normale ;
— chromatographie des sucres normale ;
— test à la sueur normal.

On décide alors de pratiquer une ponction-biopsie du foie après normalisation de l'hémostase et de l'hypoplaquettose. Il existait, en effet, un déficit important en prothrombine : 73 %, et proconvertine : 81 %.

Le taux de plaquettes était de 40.000/mm³.

On donne alors du cortancyl et deux flacons de P.P.S.B.

Le 30 octobre 1964 : ponction-biopsie (Docteur Cochard) : « Il n'existe sur ces fragments de parenchyme hépatique prélevés par ponction-biopsie que deux grands espaces portes incomplets. Ils sont agrandis par une fibrose piquetée de cellules inflammatoires. Les canaux biliaires y sont bien reconnaissables, leur lumière est vide. On ne voit pas de travées cirrhotiques sur ces fragments. Dans les lobules, les hépatocytes sont, dans l'ensemble, normaux, sauf dans deux zones très limitées où on voit quelques hépatocytes d'allure dégénérative, une discrète hyperplasie du réticulum et quelques cellules inflammatoires. Il n'y a pas de rétention biliaire.

« En résumé : fibrose portale d'allure évolutive ; de très rares foyers inflammatoires intra-lobulaires dans un parenchyme hépatique par ailleurs normal. »

En novembre 1964, l'enfant est présenté au Docteur Auvert qui conclut à une affection hépato-splénique inflammatoire. Il n'y a pas de dérivation portale à faire.

En octobre 1966, des nouvelles satisfaisantes de l'enfant ont été données par la famille.

— *En résumé :* Découverte chez un garçon de trois ans d'une hépatosplénomégalie. Dans les antécédents, épisode ictérique avec selles décolorées et altération des fonctions hépatiques. Les réactions inflammatoires sont restées positives malgré le traitement corticoïde. La biopsie hépatique a montré une fibrose portale d'allure évolutive avec foyers inflammatoires.

Discussion :

Chez cet enfant, le diagnostic de cirrhose post-nécrotique a été porté sur les antécédents : épisode ictérique avec selles décolorées et altérations des fonctions hépatiques évoquant l'hépatite, la notion de contage probable. Sur le plan biologique, cet enfant présentait deux mois après cet épisode des transaminases élevées et des réactions de floculation positives malgré un traitement corticoïde arrêté un mois auparavant.

Enfin, la biopsie montrait une fibrose portale d'allure évolutive, avec quelques foyers inflammatoires.

B. — CIRRHOSES DE L'ENFANT POUR LESQUELLES L'ORIGINE POST-NECROTIQUE EST PROBABLE

Dans ce groupe de 6 observations, des antécédents possibles d'hépatite ne sont retrouvés que dans une seule observation. Ce sont des éléments biologiques ou histologiques qui peuvent seuls permettre de retenir le diagnostic de cirrhose post-hépatitique dans les autres observations.

- **OBS. N° 2 :** Ber... Michel, né le 29 mai 1943 (Professeur Lamy, Docteurs M.-L. Jammet et Auvert)

Histoire de la maladie :

Enfant né avec un poids de 4 kg, au terme d'une grossesse normale.

Dès la naissance, on aurait noté l'existence d'un ballonnement abdominal. Cet enfant n'a jamais eu d'ictère, mais on signale un long passé de « diarrhée chronique ». C'est d'ailleurs à l'occasion d'une telle diarrhée qu'on découvre, à l'âge de cinq ans, une hypertrophie du lobe gauche du foie, palpable au creux épigastrique et une éosinophilie sanguine à 17 %.

En novembre 1953 survient, en pleine santé apparente, une hémorragie digestive importante. A ce moment, on trouve une splénomégalie de moyenne importance.

En février 1955, deuxième hémorragie digestive, massive, avec poussée fébrile à 40°. Il existe une anémie à 850.000, une leucocytose à 23.000. On fait plusieurs transfusions sanguines. Les jours suivants, apparaissent une lame d'ascite et une hydrocèle gauche avec circulation collatérale abdominale.

L'anémie se répare, la fièvre tombe en dix jours ; c'est dans ces conditions que l'enfant est admis aux Enfants-Malades en mars 1955.

Enfant de douze ans, pesant 36 kg, mesurant 1,43 m. La rate atteint le niveau de l'ombilic, débordant de 10 cm sur la ligne mamelonnaire. Le lobe gauche du foie perçu dans le creux épigastrique est dur, son rebord tranchant. Les téguments sont un peu jaunes, de même que les conjonctives.

Biologie :

— globules rouges : 3.100.000 ;
— globules blancs : 3.800 ;
— plaquettes : 150.000 ;
— cholestérol total : 1,73 ;
— cholestérol estérifié : 0,67 ;
— prothrombine : taux variant entre 28 et 100 % ;
— protides : 68 g par litre ;
— albumine : 30 g ;
— globulines : 38 g ;
— thymol : positif.

A la radiographie, il existe d'importantes varices œsophagiennes.

Il y eut de nouvelles hémorragies digestives en cours d'hospitalisation.

En mai 1955, splénoportographie : pression portale : [illegible].

Le 27 mai 1955, splénectomie et anastomose spléno-rénale.

Le foie est de taille normale mais très scléreux : il s'agit d'une cirrhose à petits grains. On fait une biopsie (Professeur NÉZELOF).

« Il s'agit d'une cirrhose insulaire avec sclérose dense, sans altération des hépatocytes et pauci cellulaire intéressant les espaces portes. »

En octobre 1955 :

— cholestérol : 1,87 ;

— prothrombine : 60 % ;

— protides : 82 g/litre ;

— rapport sérum/globuline : 0,71.

En septembre 1958, un peu jaune, foie gros et dur. Il existe une très forte rétention de la bromo-sulfone-phtaléine.

En septembre 1959 :

— temps de Quick : 70 % ;

— rapport sérum/globuline : 0,8.

En septembre 1961 : ictère très foncé pendant quarante jours.

En janvier 1962 :

— cholestérol total : 1,56 ;

— rapport d'estérification : 0,64 ;

— taux de prothrombine : 80 % ;

— réaction de Gros : positive ;

— Hanger : ++++ ;

— par ailleurs, la vitesse de sédimentation est très accélérée.

En mars 1963 : hospitalisé pour un syndrome hémorragique diffus, état de coma hépatique. Il existe un ictère franc en cours de régression, les urines sont claire brune, le foie est petit, non palpable.

— Taux de prothrombine : 25 %.

— rapport sérum/globuline : 0,42.

Enfant décédé le 25 mai 1965.

En décembre 1966, les lames sont revues par le Docteur LE TAN : « Cirrhose peu cellulaire. Rien sur l'aspect histologique ne permet d'orienter vers une étiologie spéciale. L'aspect de sclérose qui paraît entourer deux canaux biliaires ne doit pas avoir de signification spéciale, sinon de dire que la fibrose est très dense. »

— *En résumé :* Hémorragies digestives survenues à l'âge de dix ans chez un garçon sans antécédent caractéristique. Il s'agissait de la décompensation d'une hypertension portale qui a justifié une anastomose spléno-rénale et une splénectomie. Les réactions de floculation ont été trouvées positives. La biopsie hépatique n'a pas, en dehors de la cirrhose, montré de signe permettant d'orienter vers une étiologie spéciale. Le décès est survenu à l'âge de vingt-deux ans.

Discussion :

Au total, dans cette observation, peu d'éléments permettent de rattacher cette cirrhose à une hépatite antérieure. Cependant, les réactions inflammatoires ont été trouvées positives, d'abord lors de l'épisode d'hémorragie digestive fébrile, ensuite lors de l'épisode ictérique qui a duré quarante jours.

Quand on sait que la positivité des réactions de floculation est un élément très suggestif de cirrhoses inflammatoires, on est tenté d'accepter ce diagnostic, mais on ne peut, dans cette observation, retenir le rôle ni d'un facteur parasitaire, ni d'un facteur toxique.

- **OBS. N° 6 :** Bro... Martine, née le 28 décembre 1948 (Professeur Julien-Marie, Docteurs Lévêque et Auvert)

Histoire de la maladie :

Deuxième enfant d'une fratrie de six. Tous les autres enfants sont bien portants ; rien de notable dans les antécédents personnels, ni familiaux. Il n'y a jamais eu d'ictère. La mère est décédée d'une hémopathie. Le poids de naissance n'est pas connu.

L'enfant présentait depuis l'âge de sept ans des épistaxis, mais c'est à l'âge de douze ans qu'on découvrit une splénomégalie.

En 1962, hématémèse assez sévère traitée par sonde à ballonnet.

En février 1962, vue par le Docteur Auvert : enfant de quatorze ans, pesant 42 kg, mesurant 1,50 m, pâle. Il existe une petite matité des flancs ; la rate est très grosse, atteignant l'ombilic ; le foie est de volume normal.

Biologie :

— cholestérol total : 1,50 g ;
— cholestérol estérifié : 0,86 g ;
— rapport d'estérification : 0,58 ;
— prothrombine : 72 % ;
— proconvertine : 40 % ;
— proaccélérine : 57 % ;
— transaminases : 145 ;
— les gamma-globulines sont augmentées ;
— les réactions de *floculation sont positives.*

On fait une splénoportographie :

— veine porte normale ;
— grosse veine splénique ;
— pression portale à 40 cm ;
— arborisation intra-hépatique de type cirrhotique.

Le 4 mai 1962, splénectomie et anastomose spléno-rénale (Enfants-Malades) : le foie est petit, très scléreux, bosselé ; il s'agit d'une cirrhose à petits grains de consistance dure. On fait une biopsie sur le bord inférieur du lobe gauche : « Le parenchyme hépatique est très remanié par une fibrose interstitielle. Cette fibrose est abondamment vascularisée et renferme d'assez nombreuses cellules

inflammatoires. En revanche, il n'existe pas de prolifération canaliculaire biliaire permettant d'exclure le diagnostic de fibroadénomatose. Dans cette fibrose, on trouve deux nodules adénomateux ne possédant aucune particularité centro-lobulaire. Ces nodules sont constitués de cellules hépatiques sensiblement normales. Aucune stéatose, aucun dépôt biliaire n'ont été observés. Cet ensemble morphologique permet d'affirmer sans difficulté le diagnostic de cirrhose, mais, en revanche, il est plus difficile de préciser son origine. L'aspect n'est pas celui d'une cirrhose de Laënnec habituelle et l'hypothèse d'une cirrhose méta-ictérique ou d'une maladie métabolique (maladie de Wilson par exemple) ne peut être morphologiquement écartée.

« Conclusion : cirrhose hépatique histologiquement très sévère, d'étiologie indéterminée. » (Professeur Nézélof, Docteur Watchi.)

Du 22 juin 1962 au 24 juillet 1962, l'enfant a reçu 60 mg, puis 30 mg par jour de Cortancyl.

En octobre 1962, iléoportographie : la malade avait présenté depuis l'intervention plusieurs épisodes fébriles à 39°-40°, sans cause décelable, et, en septembre 1962, un épisode de pneumopathie avec vomique purulente. On a constaté la bonne perméabilité de l'anastomose.

En juin 1963, hospitalisée pour hémorragies intestinales avec clocher fébrile. Le lavement baryté met en évidence, après évacuation, une fistule aboutissant dans une cavité postérieure : il s'agissait probablement d'un abcès sous-phrénique.

Sur le plan biologique, il existait une hypercoagulabilité globale liée à la conjonction d'une hyperplaquettose à 430.000 et d'une hyperfibrinémie à 11,5 g ‰.

Les gamma-globulines sont toujours élevées à 34,1 g. Hanger faiblement positif.

En avril 1964 : bon état, foie non perçu, pas de subictère, gamma-globulines : 32 g.

En janvier 1966 : mêmes constatations cliniques. Il n'a pas été fait de bilan biologique en dehors d'une urée sanguine à 0,25 g ‰.

Enfant revue en novembre 1966 pour « aménorrhée et vertiges ». Aucun bilan hépatique depuis avril 1964.

— *En résumé :* Splénomégalie découverte chez une fille de douze ans. A quatorze ans, hématémèse, témoin de la décompensation d'une hypertension portale. Anastomose spléno-rénale et splénectomie. Les réactions de floculation ont été trouvées positives. La biopsie hépatique a montré une cirrhose très vascularisée avec nombreuses cellules inflammatoires.

Discussion :

Dans cette observation, l'anamnèse n'apporte aucun élément permettant de rattacher cette cirrhose à une hépatite ancienne ; sur le plan biologique, seule l'hypergammaglobulinémie pourrait être en faveur d'un processus inflammatoire. Les renseignements apportés par l'anatomo-pathologie peuvent en dernier ressort orienter vers une nécrose cellulaire. Il s'agit, en effet, d'une cirrhose sans aucune stéatose abondamment vascularisée et renfermant d'assez nombreuses cel-

lules inflammatoires. L'hypothèse d'une cirrhose secondaire à une hépatite paraît, du fait de ces caractères, et en particulier par l'absence de stéatose, plus probable que celle d'une cirrhose métabolique.

- **OBS. N° 8 :** Com... Marie-Claude, née le 19 septembre 1950 (Docteurs Alagille et Auvert)

Histoire de la maladie :

Adressée le 27 juillet 1963, à l'âge de treize ans, par le Docteur Ramon, de Sens, pour hématémèse, splénomégalie et varices œsophagiennes.

Le 25 juin 1963, première hématémèse ; les suivantes se sont répétées abondantes, pendant deux jours. Elles ont nécessité plusieurs transfusions et l'arrêt de l'alimentation avec mise en place d'une perfusion pendant onze jours. Différents examens ont alors été pratiqués :

1) Des radiographies montrant la présence de varices œsophagiennes.
2) Un complexe prothrombique révélant :
   — l'insuffisance du taux de prothrombine : 44 % ;
   un déficit en proaccélérine ;
   — un test de tolérance à l'héparine qui dénotait une grande hypercoagulabilité. Ces troubles de la coagulation ont fait surseoir à la splénoportographie et instituer un traitement par la vitamine K.
3) Un bilan hépatique qui montrait :
   — une altération de l'estérification du cholestérol ;
   — une positivité des réactions de floculation.

A l'admission : enfant de treize ans, pesant 43,700 kg, mesurant 1,66 m, pâle, amaigrie, ne souffrant pas. Il existe une splénomégalie énorme, ferme, indolore, peu mobile, atteignant l'horizontale, passant par l'ombilic en bas, et en dedans la ligne médiane qu'elle dépasse un peu juste en dehors de l'ombilic. On perçoit le bord inférieur du foie. Le reste de l'examen est normal.

Biologie :

Le 30 juillet, les réactions de floculation sont toujours positives mais, cependant, moins que précédemment. Le cholestérol estérifié et le taux de proaccélérine sont toujours bas.

Le 9 août 1963 : complexe prothrombique toujours perturbé.

Le 19 août : on fait une splénoportographie qui montre une grosse veine splénique, une veine porte normale.

Le 23 août 1963, splénectomie et anastomose spléno-rénale par le Docteur Auvert, sans incident. La pression portale est de 42 cm, on fait une biopsie chirurgicale (Hôpital Marie-Lannelongue, n° 3.468 ; Docteur Cochard) : « Le fragment de parenchyme hépatique prélevé par biopsie chirurgicale comporte de nombreux espaces portes modérément élargis par une fibrose peu importante, renfermant parfois de nombreuses cellules mono et polynucléaires. Les éléments de la triade portale sont bien reconnaissables et normaux. Les espaces portes sont parfois reliés entre eux par des fines travées scléreuses présentant des prolongements à

tendance annulaire. Les hépatocytes, les sinusoïdes, les cellules de Küpfer et les veines centro-lobulaires ne présentent aucune anomalie notable. Aucune image n'est en faveur d'une fibro-adénomatose biliaire.

« En résumé, fibrose modérée à point de départ portal, à tendance annulaire. On ne voit pas d'altération permettant d'attribuer une étiologie à cette fibrose. »

En septembre 1965 : pas d'hématémèse depuis deux ans. Etat général excellent, foie non perçu, disparition des varices œsophagiennes. Les examens biologiques montrent l'absence de signe de souffrance cellulaire avec cependant un taux de transaminases un peu élevé (50 unités Frankel de T.G.P.). En outre, les réactions de floculation restent modérément pathologiques et de façon dissociée (Mac Lagan, Gros et Hanger négatifs ; Kunkel et Kunkel-zinc positifs).

En juin 1966 : seize ans, 62,200 kg, 1,74 m ; excellent état, le foie n'est pas perçu. Le bilan hépatique est normal, y compris les tests inflammatoires.

— *En résumé :* Signes de décompensation d'une hypertension portale apparue chez une fille de treize ans. Splénectomie et anastomose spléno-rénale. Les réactions de floculation ont été trouvées positives. La biopsie hépatique a montré une fibrose modérée sans altération permettant d'orienter vers une étiologie spéciale.

Discussion :

Au terme de cette observation, il faut noter la possibilité d'hépatite virale à l'âge de deux ans. Cette possibilité est retenue sur la notion d'épidémie et l'atteinte d'un frère et d'une sœur. En dehors de cet argument anamnestique, on doit remarquer la positivité des réactions de floculation. Quant aux images histologiques, elles apportent peu d'éléments en faveur d'une étiologie particulière. Il faut donc dire que le diagnostic de cirrhose post-nécrotique paraît probable, mais difficile à affirmer en l'absence d'image anatomo-pathologique évocatrice.

• **OBS. N° 10 :** Dos... Christiane, née le 9 novembre 1950 (Professeur Julien-Marie, Docteurs G. Sée et Auvert)

Histoire de la maladie :

C'est à l'âge de trois ans qu'on a découvert chez cette enfant un gros foie et une grosse rate. On ne possède aucun renseignement sur elle, ni sur sa famille. On sait qu'il n'y a jamais eu d'hémorragie digestive. Il existe à la radiographie d'importantes varices œsophagiennes. Les fonctions hépatiques sont alors nettement perturbées :

— cholestérol total : 2,28 g ;
— rapport d'estérification : 0,38 ;
— le taux de prothrombine est à 45 % ;
— les taux de cuivre et de fer ont été trouvés normaux.

Le 19 novembre 1954, on fait à l'Hôpital de Boulogne-sur-Mer (Docteur Tahon) une biopsie chirurgicale. La lame est lue à Paris par le Docteur Perrot : « Le

fragment de foie soumis à l'examen présente de très intenses lésions d'hépatite subaiguë chronique avec un processus cirrhotique, particulièrement marqué. Le parenchyme est ainsi découpé par de larges anneaux de sclérose avec infiltration lymphoïde abondante qui isole de petits amas arrondis de cellules hépatiques. Celles-ci ne présentent aucune réaction dégénérative notable et il n'existe en particulier pas de stéatose. Il s'agit donc en résumé d'une cirrhose annulaire très accusée dont l'étiologie reste histologiquement imprécise. »

Le 14 novembre 1959, splénectomie et anastomose spléno-rénale faites par le Docteur Auvert (biopsie chirurgicale, n° 576, Docteur Watchi) : « Le foie est gros, de surface grenue, à petits grains, nettement scléreux mais pas très dur. Le lobe gauche est aussi hypertrophié, ainsi que le lobe caudé sur lesquels on effectue le prélèvement.

« Une sclérose à point de départ péri-portal isole le parenchyme en nodules de dimensions variables. Les espaces portes présentent des veines en nombre accru et gorgées de sang, artères et canalicules biliaires semblent étouffés, laminés par la réaction scléreuse. Par place, les espaces péri-portaux sont infiltrés d'amas cellulaires lymphocytaires en majorité, rares plasmocytes ; quelques cellules hépatiques isolées sont noyées dans la sclérose. Les nodules hépatiques ainsi isolés présentent des cellules conservées, par place binucléées ; il n'y a pas de stéatose, les noyaux sont normaux. Les espaces intertrabéculaires sont réduits, sans réaction küpférienne notable. La veine sus-hépatique, de dimension normale, ou même légèrement augmentée. Il existe une réaction de la capsule de Glisson.

« En conclusion : cirrhose hépatique d'aspect annulaire à point de départ péri-portal. »

En novembre 1960, le taux de prothrombine est de 100 %.

En mars 1966 :
— cholestérol total : 2,55 g ;
— cholestérol estérifié : 1,58 g ;
— rapport d'estérification : 0,62 ;
— le test de Mac Lagan est négatif ;
— les tests de Kunkel et de Gros sont positifs.

Cette enfant n'a jamais reçu de cortancyl.

En décembre 1966, les lames ont été revues par le Docteur Alagille :

1° Biopsie du 19 novembre 1954 : « Il existe une cirrhose d'une intensité considérable à développement très largement annulaire avec des travées très larges richement cellulaires et qui sont le siège de très nombreux néo-canalicules. Au sein de cette fibrose, dans aucun des espaces portes il n'est possible de retrouver les éléments normaux de la triade portale. Au niveau des lobules qui sont tous de petite taille et comme étouffés par la fibrose, certains d'entre eux ont conservé des hépatocytes, c'est-à-dire au contact de la fibrose. Ailleurs, dans des lobules de petite taille, toutes les cellules sont pathologiques, remarquables par leur anisocytose, la clarification de leur cytoplasme, la fréquence des cellules binucléées, la possibilité de cellules sans noyau. Nulle part, il n'y a de signe de rétention biliaire.

« Conclusion : cirrhose très importante à développement annulaire très important avec souffrance cellulaire franche. »

2° Biopsie chirurgicale de novembre 1959 (n° 576) : « La comparaison de cette biopsie chirurgicale avec la précédente est assez surprenante. En effet, la cirrhose y est beaucoup moins développée, les travées de fibrose restent à topographie annulaire, mais sont moins larges que précédemment, franchement moins cellulaires. Au niveau des espaces portes, on retrouve de place en place les éléments de la triade portale, en tous cas veines et artères. Il n'existe plus qu'un tout petit nombre de néo-canalicules biliaires. Enfin et peut-être surtout, les lobules hépatiques montrent une structure conservée et des hépatocytes d'aspect entièrement normal. »

— *En résumé :* Découverte à l'âge de trois ans d'une hépatosplénomégalie chez une fille, sans antécédent particulier. Importantes varices œsophagiennes.

Splénectomie et anastomose spléno-rénale. La biopsie hépatique a montré une sclérose annulaire, très inflammatoire.

Discussion :

Dans cette observation, seuls les documents anatomo-pathologiques peuvent permettre de s'orienter vers un diagnostic de cirrhose post-nécrotique. En effet, on ne possède aucune notion d'hépatite possible, les examens biologiques n'apportent aucun renseignement permettant d'évoquer l'existence d'un processus inflammatoire.

Par contre, l'aspect histologique semble très compatible avec le diagnostic de cirrhose post-nécrotique en montrant une sclérose à développement annulaire, très inflammatoire. Les signes de souffrance cellulaire sont notables à type de clarification du cytoplasme et disparition des noyaux. Ce qui est remarquable et difficile à comprendre, c'est l'involution de l'aspect histologique qui paraît spontanée, puisque l'enfant n'a pas reçu de corticothérapie prolongée entre 1954 et 1959.

Au total, si le diagnostic de cirrhose post-nécrotique peut être évoqué, il reste cependant très incertain.

- **OBS. N° 11 :** Gar... Angel, né le 3 février 1951 (Docteurs Mande et Corbin)

Enfant originaire du Sud de l'Espagne, pour lequel il n'a été possible d'obtenir aucun renseignement sur le poids de naissance, les conditions de grossesse, la période néo-natale. Il ne semble y avoir eu aucun antécédent pathologique notable. Pas de notion d'ictère.

En avril 1965, l'enfant se plaint d'une douleur de la hanche droite, isolée, sans trouble digestif, ni urinaire, et c'est alors que l'on découvre :

— un gros foie ;

— une grosse rate.

Le reste de l'examen clinique est normal ; l'état général est excellent.

Sur le plan biologique :

— il n'y a pas d'anémie ; les plaquettes sont entre 70.000 et 100.000 par mm^3 ;

— la ponction de moelle montre 33 % d'érythroblastes ;

— les transaminases sont normales ;
— la résistance globulaire est normale ;
— la recherche d'une parasitose négative ;
— le B.W. et le test de Nelson sont négatifs ;
— taux de cuprémie et de cuprurie normaux.

Mais :

— le taux de prothrombine est à 40 % ;
— les gamma-globulines à 18 g et 22 g ‰ ;
— cholestérol total : 1,45 g par litre ;
— cholestérol estérifié : 1,05 g ;
— rapport E./T. : 0,72 ;
— les réactions de floculation sont positives.

Enfin :

— les épreuves de charge en galactose et en fructose n'ont pas montré de perturbation ;
— le test à la sueur est normal ;
— le taux de céruloplasmine est très légèrement abaissé.

En raison du taux de prothrombine bas, on ne fait pas de biopsie et l'enfant est adressé au Docteur Auvert pour splénectomie. Pendant vingt-quatre jours, avant l'intervention, il reçoit 40 mg de cortancyl par jour.

Le 27 mai 1965, splénectomie (Marie-Lannelongue). La biopsie montre : « Une cirrhose annulaire importante isolant des nodules d'hépatocytes de taille variable. Nombreuses cellules inflammatoires, lymphocytaires. Le caractère irrégulier, vasculaire, inflammatoire de la cirrhose et l'existence d'altérations hépato-cellulaires sans stéatose oriente vers un diagnostic de cirrhose post-nécrotique. » (Docteur Cochard.)

On ne sait si la corticothérapie a été poursuivie.

En juin 1966, nouveau bilan hépatique ; les réactions de floculation sont toujours positives :

— cholestérol total : 1,80 ;
— cholestérol estérifié : 1,20 ;
— rapport E./T. : 0,66.

On ne possède aucun renseignement sur l'état de l'enfant depuis cette date.

— *En résumé :* Découverte d'une hépatosplénomégalie chez un enfant de quatorze ans, sans antécédent ictérique. Les réactions de floculation sont fortement positives. Splénectomie pour thrombopénie.

Discussion :

Si dans cette observation la notion d'hépatite à un moment quelconque de la vie manque, la forte positivité des réactions de floculation et le caractère des images histologiques orientent vers le diagnostic de cirrhose post-nécrotique.

Il s'agit en effet d'une cirrhose contenant de nombreuses cellules inflammatoires. Il existe des altérations hépato-cellulaires sans stéatose.

La conjonction de ces deux ordres d'éléments permet de retenir comme probable le diagnostic de cirrhose post-nécrotique.

• **OBS. N° 12 :** Lar... Jean-Michel, né le 22 janvier 1951, à Santiago-du-Chili (Docteurs Debré et Auvert)

Histoire de la maladie :

A l'âge de deux mois, intervention pour hernie inguinale ; abdomen, foie et rate normaux.

A l'âge de dix-huit mois, gros ventre : on découvre un gros foie dur avec une grosse rate. Il n'y a pas d'anémie.

A noter qu'on ne possède aucun renseignement sur les antécédents néo-nataux, la grossesse, le poids de naissance et les conditions d'élevage.

A l'âge de deux ans : épistaxis fréquentes.

En décembre 1952 : splénectomie à Santiago pour ?

En cours d'intervention, on fait une biopsie hépatique qui montre à l'examen histologique l'existence d'une cirrhose. On n'en sait pas plus.

En novembre 1955 : hospitalisé aux Enfants-Malades (Service du Professeur Debré). A l'examen : enfant de quatre ans, pesant 17,300 kg, mesurant 97 cm. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale, mais le foie est très gros.

Biologie :
— globules rouges : 3.320.000 ;
— globules blancs : 8.600 ;
— plaquettes : 500.000 ;
— prothrombine : 50 % ;
— cholestérol total : 1,80 g ;
— rapport d'estérification : 0,46 ;
— à la radiographie, présence de varices œsophagiennes.

En décembre 1955, hématémèse importante avec poussée ascitique.

En janvier 1956, anastomose porto-cave et biopsie hépatique : « Il existe d'épaisses bandes de sclérose lobulant le parenchyme hépatique qui est lui-même peu altéré dans l'ensemble. Dans cette sclérose existent quelques néo-canalicules biliaires et des traînées de cellules rondes. Il s'agit donc d'une cirrhose à un stade avancé avec lésions importantes des cellules hépatiques, comme le confirme la coloration des graisses et du glycogène. »

L'enfant meurt au onzième jour de l'intervention par œdème aigu du poumon. A l'autopsie, le foie est très gros, lisse et dur. On ne possède pas de renseignement anatomo-pathologique du foie.

En décembre 1966, la coupe de biopsie chirurgicale est revue par le Docteur Alagille (n° 1.918) : « Il existe une cirrhose annulaire très développée enserrant des lobules hépatiques dans l'ensemble conservés, mais de taille très inégale. La fibrose elle-même est le siège d'une infiltration inflammatoire très importante. Par contre, l'angiomatose de néo-canalicules biliaires est très discrète, mais l'on est au contraire frappé par la bonne conservation de la triade portale au sein de cette fibrose.

« Il est à signaler qu'il n'y a aucune rétention biliaire ni dans l'espace porte, ni dans les lobules. Au niveau de ces derniers, il existe par plages des cellules

de grande taille au cytoplasme clair dont quelques-unes ont perdu leurs noyaux et qui présentent ce qu'il est convenu d'appeler une nécrose acidophile.

« Conclusion : l'association d'une cirrhose très inflammatoire, de nécrose cellulaire en plages et l'absence de rétention biliaire s'inscriraient en faveur d'une cirrhose post-nécrotique, d'autant que l'absence de stéatose est remarquable ici.

« Sur le foie prélevé à l'autopsie, les lésions sont très voisines de celles qui sont observées sur la biopsie, en particulier en ce qui concerne la topographie et la nature de la nécrose. Toutefois, les lésions hépato-cellulaires sont beaucoup moins importantes qu'elles ne le sont sur la biopsie, tout en étant présentes dans des territoires bien délimités et étant alors de même nature. Il existe toutefois une petite plage de stéatose qui n'était pas visible sur la biopsie.

« L'ensemble des données anatomo-pathologiques s'inscrirait franchement en faveur d'une cirrhose post-nécrotique. » (Docteur Alagille.)

— *En résumé :* Découverte d'une hépatosplénomégalie chez un garçon à l'âge de dix-huit mois. A l'âge de quatre ans, hématémèse avec ascite. On fait une anastomose porto-cave. L'enfant meurt au onzième jour de l'intervention par œdème aigu du poumon.

L'étude des biopsies du foie confirme l'existence d'une cirrhose.

Discussion :

Au total, dans cette observation, seules les données anatomo-pathologiques permettent d'évoquer le diagnostic de cirrhose post-nécrotique.

C. — CIRRHOSES DE L'ENFANT SANS ETIOLOGIE

Nous présentons, dans ce chapitre, 11 observations de cirrhose pour lesquelles aucune étiologie n'a pu être précisée.

— I —

Nous rappellerons d'abord quelles sont les catégories de cirrhoses que l'on peut rencontrer chez l'enfant.

THALER [23] classe les cirrhoses de l'enfant en deux grands chapitres, groupant d'un côté les cirrhoses congénitales ou plutôt constitutionnelles, d'étiologie généralement précise, de l'autre les cirrhoses dites acquises, d'origine le plus souvent inconnue. Cette classification a l'avantage de correspondre à la réalité des faits cliniques, mais ne tient pas compte de l'aspect histologique. C'est la raison pour laquelle nous préférons choisir à la suite de D. ALAGILLE une classification histiogénétique.

Nous envisagerons donc successivement quatre grands chapitres :
— les cirrhoses biliaires ;
— les cirrhoses vasculaires ;
— les cirrhoses cytolytiques ;
— les cirrhoses génotypiques.

I) Les cirrhoses biliaires

Deux formes peuvent être distinguées :
— les cirrhoses par cholostase extra-hépatique ;
— les cirrhoses par cholostase intra-hépatique.

1° Les cholostases extra-hépatiques reconnaissent chez l'enfant une cause essentielle : l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques. C'est la cause la plus fréquente des cirrhoses chez l'enfant (CRAIG et GELLIS notent 49 cas sur 98 cirrhoses). La cirrhose est relativement tardive, apparaissant après six à huit mois de cholostase. En l'absence d'une réparation chirurgicale, dans les cas où l'intervention est possible, l'évolution est rapidement mortelle, par insuffisance hépatique sévère.

2° Les cholostases intra-hépatiques peuvent s'observer :
— au décours d'une hépatite aiguë parenchymateuse néo-natale : si l'affection initiale n'a pas été reconnue, il peut se poser des

problèmes difficiles. Habituellement, la cholostase cède spontanément ou après traitement. Dans le cas contraire, c'est l'évolution vers une cirrhose rapidement mortelle ;

— il peut s'agir aussi de cirrhoses cholangiolitiques.

II) Les cirrhoses vasculaires

a) Cirrhoses par atteinte des veines centro-lobulaires :

1° La cirrhose cardiaque exceptionnelle : la fibrose est tardive, survenant sur un foie congestif, présentant microscopiquement l'aspect du lobule inversé.

2° Le syndrome de Budd-Chiari dont une quarantaine de cas ont été décrits chez l'enfant. Se manifeste généralement par une hypertension portale à symptomatologie aiguë.

3° La maladie veino-occlusive s'observe essentiellement en Jamaïque chez les enfants de un à six ans (Stuart). Elle évolue en trois phases :

— une phase aiguë avec un gros foie, de l'ascite et parfois un ictère ;

— une phase subaiguë qui lui fait suite aussitôt ou après une guérison apparente marquée par une hépatomégalie qui devient dure ;

— le stade chronique est caractérisé par une cirrhose dans laquelle existe une occlusion des petites branches d'origine des veines sus-hépatiques. Il s'y associe une stase centro-lobulaire importante.

b) Les cirrhoses secondaires à une thrombose de la veine cave.

c) La cirrhose du syndrome de Pick (péricardite constrictive).

III) Les cirrhoses cytolytiques

On peut les distinguer en :

a) Cirrhoses post-stéatosiques

1° Cirrhoses post-stéatosiques alcooliques exceptionnelles chez l'enfant dont l'aspect clinique est celui d'une cirrhose de Laënnec. L'examen anatomique montre une sclérose annulaire à point de départ portal et une stéatose des hépatocytes.

2° Cirrhoses post-stéatosiques post-nutritionnelles : Lamy en rapporte 3 cas rapidement mortels qu'il rapporte à une carence protidique.

b) Cirrhoses cytolytiques post-nécrotiques

1° Cirrhoses post-nécrotiques secondaires à une hépatite virale : nous en avons analysé les critères cliniques, biologiques et histologiques.

2° Cirrhoses post-nécrotiques parasitaires.

3° Cirrhoses post-nécrotiques toxiques.

4° Dans le cadre des cirrhoses post-nécrotiques s'insèrent deux types très particuliers de cirrhoses :
— la cirrhose du Tyrol ;
— la cirrhose indienne.

IV) Les cirrhoses génotypiques

On distingue parmi ce groupe :
— les cirrhoses liées à un trouble métabolique congénital ;
— les cirrhoses génotypiques malformatives.

1. Les cirrhoses liées a un trouble métabolique congénital :

a) *Maladie de Wilson :* cliniquement, le signe le plus fréquent est la splénomégalie. Par ailleurs, la cirrhose peut être absolument latente, tout au plus marquée par un foie un peu gros et des épreuves hépatiques perturbées. Les signes neurologiques sont inconstants chez l'enfant. Il peut exister l'anneau de Kayser-Fleischer. Les signes biologiques de cette affection sont essentiellement une diminution de la céruloplasmine plasmatique et de la cuprémie avec augmentation de la cuprurie.

L'évolution se fait en quelques années vers la mort.

Anatomiquement, il s'agit d'une cirrhose atrophique à gros nodules. Les néo-canalicules biliaires sont nombreux. Les cellules hépatiques se situent à l'intérieur d'anneaux scléreux ; elles ont perdu leur trabéculation habituelle. En certains points, les altérations cellulaires prédominent, pouvant aller jusqu'à des aspects de nécrose. Il existe par ailleurs d'importantes zones de régénération.

b) *Galactosémie congénitale :* la cirrhose est constante dans la galactosémie congénitale quand le diagnostic n'a pas été porté les premiers jours de la vie et que l'on a maintenu l'apport de galactose.

Cliniquement : ce sont les manifestations hépatiques qui vont attirer l'attention et particulièrement l'ictère prolongé.

A l'examen anatomique du foie, on trouve une phase péri-portale, des lésions de stéatose et très fréquemment des lésions cellulaires à type de clarification. Fait remarquable, ces lésions sont susceptibles de régresser si le traitement a été institué à temps.

c) *Intolérance héréditaire au fructose :* maladie liée à l'absence d'aldolase hépatique. Cliniquement, caractérisée par des troubles digestifs sans diarrhée, une hypotrophie staturo-pondérale, des manifestations paroxystiques liées à l'hypoglycémie. Histologiquement, il s'agit d'une sclérose à point de départ portal et à tendance annulaire associée à une stéatose et des signes de souffrance cellulaires disséminés.

d) *Cystinoses congénitales :* l'hépatomégalie n'est qu'un symptôme au second plan derrière la tubulopathie. D'autre part, la cirrhose noire manque toujours. L'altération hépatique la plus commune est la tuméfaction des cellules de Küpfer qui peuvent prendre un aspect spongieux par accumulation des cristaux de cystine. On constate parfois une infiltration des cellules inflammatoires modérée dans les espaces portes.

e) *La tyrosinose :* associe une cirrhose précoce et un rachitisme vitamino-résistant, une tubulopathie du type de Toni, Debré, Fanconi, une hypertyrosinémie et une hypertyrosinurie. Histologiquement, il s'agit d'une sclérose à point de départ portal et à tendance annulaire avec stéatose importante et signes de souffrance cellulaire disséminés.

f) *Les glycogénoses :* Craig retient 2 cas de cirrhose par « accumulation de glycogène » sur les 98 cas étudiés.

g) On a décrit des cas de cirrhose au cours des maladies par *atteinte congénitale des métabolismes lipidiques.*

2. Cirrhoses génotypiques malformatives :

a) *La fibroadénomatose biliaire avec hypertension portale* se définit seulement par ses caractères anatomo-pathologiques : ce qui domine, c'est la pullulation de canaux biliaires anormaux au sein d'une fibrose plus ou moins dense. Le parenchyme hépatique est par ailleurs normal. On a insisté sur la fréquence des anomalies rénales associées. La fréquence des formes familiales est à noter.

b) *Cirrhoses avec concrétions de la mucoviscidose :* elles sont le plus souvent latentes. Un syndrome d'hypertension portale peut appa-

raître à un stade tardif et révéler une mucoviscidose évoluée, en l'absence de manifestations pancréatiques ou pulmonaires patentes.

Craig, sur 98 cas, retrouve 7 fois cette étiologie, mais, pour Bodian, cette éventualité apparaît beaucoup plus fréquente. Microscopiquement, deux aspects peuvent être réalisés pour le Tan et Alagille :

— celui de la cirrhose biliaire focale avec concrétion. Il existe une prolifération des canaux biliaires hyperplasiés, de calibre normal ou dilaté, tantôt libres, tantôt occupés par une substance amorphe acidophile ;

— celui de la cirrhose biliaire multinodulaire avec concrétions : les foyers fibreux initiaux deviennent confluents, encerclant les lobules intacts ; il existe des plages de régénération lobulaires. Par ailleurs, les cellules hépatiques sont fréquemment le siège d'une stéatose.

II. — ETUDE DES OBSERVATIONS

- **OBS. N° 5 :** Bou... Michel, né le 10 juillet 1951, à la Guadeloupe (Professeur Julien-Marie, Docteurs André Monnerville, Herrault, Auvert)

Histoire de la maladie :

On ignore chez cet enfant quels ont été le poids de naissance, les conditions de la grossesse et d'élevage, la date du terme, mais on sait que le père cultivait des « Crotalaria », plantes utilisées par la mère pour faire des « thés », réputés guérisseurs de grippe. Les expériences réalisées sur les cobayes ont été faites avec ces plantes. Seuls les cobayes ayant ingéré des infusions contenant la « Crotalaria » seule ou associée à d'autres plantes sont morts (expériences réalisées par l'Institut Pasteur de la Guadeloupe). Les coupes de foie de cobaye ont été adressées à Madame Habib.

Cet enfant est le deuxième enfant d'une fratrie de huit dont six sont porteurs d'hépatosplénomégalie et dont quatre sont décédés d'hématémèse. C'est à l'âge de huit ans qu'on découvrit, lors d'une visite systématique, un gros foie, une grosse rate et une circulation collatérale. Les parents sont apparemment sains, sans antécédent notable. Parmi les frères et sœurs :

— Marie-Hélène : sœur aînée atteinte de gros foie, grosse rate, ascite, circulation collatérale, décédée au cours d'une hématémèse en juillet 1959, à l'âge de neuf ans environ.

— Suzanne : née en 1953, qui a présenté en décembre 1959 une ascite avec gros foie, grosse rate et circulation collatérale. Cette ascite a régressé sous l'influence du traitement cortancyl, extrait de foie et diurilix. En janvier 1961, rechute avec hémorragie digestive : décédée en ?.

— Juliette : née en 1954, décédée en janvier 1959 d'hémorragie digestive. L'histoire a permis de retrouver des lésions sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).

— Alain : né en 1955, apparemment bien portant, qui ne présente qu'un gros foie augmenté de volume.

— Maurice, né en 1956, a présenté le même tableau d'ascite et circulation collatérale importante. Décédé en mars 1962. A l'autopsie, le foie est petit, clouté (prélèvement envoyé à Madame Habib).

— Marie-Thérèse, née en 1959, décédée quelques semaines après sa naissance d'une cause indéterminée.

— Liliane, née en 1960, aucune anomalie.

Les parents sont consanguins et font partie d'une minorité ethnique de la Guadeloupe descendant directement des Normands et qui se singularisent par la fréquence des mariages consanguins.

Michel a été examiné pour la première fois en avril 1961 : dix ans, 22,500 kg, 1,23 m ; à l'examen, la rate est grosse, le foie est un peu augmenté de volume mais nettement scléreux. Il existe une circulation collatérale. Sur les radiographies, on voit des varices œsophagiennes importantes.

En mai 1961, on fait une splénoportographie : l'axe spléno-portal est normal, il existe des ramifications intra-hépatiques grêles. La cavographie montre un tronc cave libre et des veines sus-hépatiques apparemment perméables.

Biologie :
— cholestérol total : 1,50 g ;
— taux de prothrombine : 50 % ;
— taux de proconvertine : 32 % ;
— thymol : 14,7 U ;
— protides : 79 g/litre ;
— rapport sérum/globuline inférieur à 1.

Par ailleurs :
— fer sérique : 85 γ‰ ;
— épreuve de galactosurie provoquée normale ;
— la recherche de bilharziose a été négative ;
— à noter une éosinophilie sanguine à 13 %.

On porte alors le diagnostic de « maladie exogène certaine ».

Le 4 août 1961, on fait une anastomose cavo-mésentérique : le foie est de consistance scléreuse, donc nettement cirrhotique. La pression portale initiale était de 40 cm de Hg. On fait une biopsie hépatique chirurgicale au bord antérieur du lobe droit (coupe n° 22.457) : « Cette biopsie est d'interprétation difficile. Elle montre en effet une cirrhose régulièrement annulaire, encerclant des nodules et des lobules hépatiques égaux entre eux et régulièrement arrondis. Cette fibrose prend appui sur des espaces portes très aisément reconnaissables et morphologiquement normaux. Elle est peuplée d'assez nombreux éléments inflammatoires mais ne renferme aucun néo-canalicule biliaire. Les cellules hépatiques sont morphologiquement normales. Elles sont rangées souvent irrégulièrement et le plus souvent la veine centro-lobulaire occupe dans ces nodules une position attenante ou excentrique. Sa lumière est toujours parfaitement visible et aucune image d'endophlébite n'a été constatée. En outre, il n'existe ni lésion nécrotique, ni surcharge biliaire ou pigmentaire. La capsule est d'épaisseur normale. L'élément le plus original est fourni par la présence de volumineux vaisseaux de structure veineuse, à lumière

béante et vide, siégeant soit à l'intérieur même des nodules hépatiques, soit plus fréquemment à leur bordure immédiate. Cette prolifération vasculaire visible à un faible grossissement évoque avant tout une malformation ou, à la rigueur, une circulation de suppléance. Elle est différente des angiomatoses hépatiques que nous avons précédemment étudiées.

« Conclusion : cirrhose multi-nodulaire responsable d'un syndrome d'hypertension portale et caractérisée par des cellules hépatiques morphologiquement normales et une prolifération vasculaire assez désordonnée dont la nature n'a pu être exactement précisée. » (Professeur Nézélof.)

En mars 1962 : nouvelle hospitalisation. La rate est toujours grosse, le foie n'est pas palpable. Par ailleurs, on perçoit à la pointe du cœur un souffle systolique.

Poids ?. Taille ?.

Biologie :
— taux de prothrombine : 43 % ;
— taux de proconvertine : 36 % ;
— taux de proaccélérine : 40 % ;
— protides : 82 g/litre ;
— rapport A./G. : 0,83.

Enfant non revu depuis 1962.

En février 1967, le Docteur Le Tan Vinh qui revoit les lames, ne peut porter d'autres conclusions que celles du compte rendu initial.

— *En résumé :* Découverte chez un enfant de huit ans d'une hépatosplénomégalie. Ce garçon est le deuxième enfant d'une fratrie de huit dont six sont porteurs d'hépatosplénomégalie et dont quatre sont décédés d'hématémèse. Anastomose cavo-mésentérique dans le but de prévenir les accidents de décompensation de l'hypertension portale. La biopsie a montré l'existence d'une cirrhose dont les caractères ne permettent pas de s'orienter vers une étiologie précise.

Discussion :

Il ne semble pas que les explorations devant permettre de trouver une étiologie à cette cirrhose aient été complètes. On ne possède aucun renseignement sur le dosage du cuivre sanguin et urinaire, sur le taux de céruloplasmine, sur les épreuves d'études du métabolisme des sucres.

Cependant, rien dans l'histoire clinique ne permet de retenir la possibilité de galactosémie ou d'intolérance au fructose.

Le tableau n'est pas non plus celui d'une tyrosinose ou d'une cystinose où existent habituellement des signes rénaux.

La cirrhose post-nécrotique post-hépatique ne trouve aucun support valable, ni clinique, ni biologique. En dehors de l'absence d'éléments anamnestiques, les signes biologiques n'apportent aucun argument en faveur de cette étiologie. Les éléments histologiques s'élèvent contre cette hypothèse. Les espaces portes sont normaux. Si la fibrose

est peuplée d'assez nombreux éléments inflammatoires, elle ne renferme pas de néo-canalicules biliaires. Il n'y a pas de signe de souffrance cellulaire.

Au total, il paraît impossible de préciser l'étiologie de cette cirrhose. Peut-être s'agit-il d'une maladie métabolique encore inconnue ? Cette question peut d'ailleurs se poser à propos de toutes les observations de ce dernier groupe.

- **OBS. N° 9 :** Dal... Patrick, né le 13 mars 1947 (Docteurs Ramon et Alagille)

Enfant né à sept mois ; accouchement normal ; poids de naissance aux environs d'un kilo, pesait à trois semaines 1,750 kg.

A présenté au troisième jour de la vie un ictère ayant duré quinze jours.

Pas d'antécédent notable chez l'enfant et les collatéraux.

Pendant les dix-huit premiers mois, a habité chez un grand-père qui tenait un café. L'enfant aurait vidé quelquefois des « fonds de verre ».

Histoire de la maladie :

En janvier 1953 : enfant âgé de six ans ; présente à ce moment un ictère, après une période d'asthénie et d'anorexie sans autre trouble digestif.

Le Docteur MANDE voit l'enfant, fait le diagnostic d'ictère catarrhal et conseille l'hospitalisation à Sens (Service du Docteur RAMON).

On porte alors le diagnostic d'ictère catarrhal prolongé cirrhogène.

Il existe :

— un gros foie ;
— une grosse rate ;
— une petite circulation collatérale.

Sur le plan biologique :

— taux de prothrombine : 60 % ;
— protidémie : 25 g/litre ;
— les réactions de floculation sont négatives.

Une ponction-biopsie faite le 23 mars 1953, lue par le Docteur BUSSER, montre des « altérations marquées des cellules hépatiques avec dégénérescence granuleuse du cytoplasme, beaucoup plus rarement stéatose. Il existe, d'autre part, une sclérose prononcée des espaces portes, ainsi qu'une sclérose parcellaire plus discrète, parfois mono-cellulaire. Cet ensemble confirme le diagnostic clinique de cirrhose. »

En avril 1953, après trois mois et demi d'évolution, l'enfant est toujours très jaune, les selles sont décolorées, les urines très foncées, l'abdomen gros et dur.

L'enfant est alors mis entre les mains d'un guérisseur.

En mai 1953, les selles se recolorent, les urines deviennent moins foncées. Le foie et la rate qui étaient très augmentés de volume, diminuent et deviennent normaux. L'enfant retourne à l'école à Pâques 1954.

De mai 1954 à décembre 1959, état général satisfaisant, bonne croissance, selles et urines normales. La surdité est la seule anomalie.

Le 20 décembre 1959, pâleur brutale.

Le 9 janvier 1960, l'enfant fait une petite syncope.

Le 10 janvier 1960, trois hématémèses évaluée chacune à un quart de litre de sang. L'hospitalisation d'urgence se fait à Sens où on constate :

— une pâleur importante ;
— un météorisme abdominal ;
— pas de gros foie ;
— une grosse rate débordant de trois travers de doigt.

Il existe une anémie à 1.700.000 ; les plaquettes sont à 420.000.

Le 11 janvier 1960, nouvelle hématémèse :

— les réactions de floculation sont négatives ;
— cholestérol : 1,28 g ;
— lipides : 6,60 g ;
— bilirubine totale : 42,1 mg ;
— taux de prothrombine à 11 %.

L'enfant reçoit deux transfusions de 500 cm^3.

Le 15 janvier 1960, l'abdomen a tendance à augmenter de volume. La circulation collatérale est nette. La rate a augmenté d'au moins deux travers de doigt en cinq jours et présente un signe du glaçon ; par ailleurs, apparition d'hématomes importants.

Le 18 janvier 1960, enfant admis à Saint-Vincent-de-Paul (Docteur Alagille) : douze ans et demi, 25 kg, 1,30 m ; le teint est pâle et ictérique. L'abdomen est tendu, on y voit une circulation collatérale importante. La rate est énorme ; le foie n'est pas palpable. Le reste de l'examen est normal, en dehors de la surdité et d'un souffle systolique probablement anémique.

L'enfant reçoit une transfusion de 500 cm^3.

Les jours suivants, l'ictère diminue, l'ascite disparaît, la rate par contre a encore augmenté de volume ; le souffle systolique persiste, intense, associé à un éclat du deuxième bruit faisant porter le diagnostic de lésion organique (C.I.A. ou canal artériel). Les examens biologiques montrent :

Bilan hépatique :

— léger déficit en proconvertine ;
— transaminases : 324.104 ;
— réactions de floculation négatives ;
— protides à 59 g ‰ ;
— électrophorèse sensiblement normale.

Par ailleurs :

— ionogramme sanguin normal ;
— élimination urinaire de la P.S.P. normale :
— cléarance de l'urée normale ;
— urographie normale ;
— amino-acidurie normale.

On revoit la biopsie de 1953 (n° 2.346) : « Il existe des modifications importantes des cellules hépatiques qui sont assez volumineuses et dont le cytoplasme assez clair est rempli de fines granulations. Certaines cellules contiennent du pigment biliaire sous forme de petits thrombi, à l'intérieur des capillaires particu-

lièrement abondants autour des veines centro-lobulaires. Il existe une hyperplasie nette du conjonctif péri-portal dans lequel on note l'ébauche de quelques néo-canalicules biliaires et la présence d'assez nombreuses cellules inflammatoires.

« L'aspect histologique est celui d'une hépatite avec un début de cirrhose. »

On refait une ponction-biopsie (Docteur Le Tan Vinh) : « Elle ne montre aucune modification des cellules hépatiques. Il ne semble pas non plus exister de cirrhose, mais il est impossible de l'affirmer étant donné l'exiguïté du fragment. »

Le diagnostic porté alors devant cette hypertension portale avec intégrité totale du foie est celui du cavernome. On pense que la surdité n'entre pas dans le cadre de l'affection.

Le 2 février 1960, splénoportographie : il n'y a pas de malformation de la veine porte. Le parenchyme hépatique présente un aspect rétracté qui serait bien en faveur d'une cirrhose quoique la richesse de la vascularisation et la netteté de l'hépatographie plaident contre cette hypothèse.

Le 9 février 1960, nouvelle ponction-biopsie du foie : « Mêmes conclusions que précédemment. »

Le 13 février 1960, anastomose spléno-rénale (Docteur Borde) : biopsie chirurgicale du foie (n° 2.364, Docteur Le Tan Vinh) : « Les cellules hépatiques ne présentent pas de modifications importantes. Il existe cependant une très légère hyperplasie du conjonctif des espaces portes qu'accentue discrètement la lobulation du parenchyme hépatique. Il n'existe pas d'aspect de cirrhose. Mais les veines centro-lobulaires ont dans l'ensemble une paroi épaissie et souvent dissociée par des cellules inflammatoires et, en particulier, de nombreux polynucléaires qui s'infiltrent à travers les cellules hépatiques péri-centro-lobulaires. Le même infiltrat inflammatoire se retrouve en pleine capsule de Glisson et s'infiltre à travers les couches les plus superficielles des cellules hépatiques. »

En décembre 1966, on demande à revoir l'enfant en vue d'un bilan. Cette suggestion reste sans effet. On apprend seulement que l'enfant « va bien ». Une nouvelle étude des lames à la même époque, par le Docteur Le Tan Vinh, ne permet pas de trouver des éléments orientant vers un diagnostic, celui même de cirrhose restant douteux. Peut-être serait-il préférable de parler de glissonite à propos de cette observation ?

— *En résumé :* Enfant ayant présenté à l'âge de six ans un ictère catarrhal prolongé au décours duquel on porte le diagnostic de cirrhose. Sept ans plus tard, surviennent des hématémèses. On fait alors une anastomose spléno-rénale. La biopsie faite en cours d'intervention ne permet pas de conclure à l'existence d'une cirrhose. Par ailleurs, il faut remarquer que les réactions de floculation ont toujours été négatives chez cet enfant.

Discussion :

La biopsie hépatique faite en mars 1953, alors que l'enfant est encore jaune et présente un gros foie et une grosse rate, ne devrait pas permettre de douter du diagnostic d'hépatite cirrhogène.

Les altérations cellulaires, la présence de néo-canalicules biliaires et d'assez nombreuses cellules inflammatoires sont certes des éléments

importants en faveur de ce diagnostic. Mais on explique mal la *restitutio ad integrum* du parenchyme hépatique, alors que cet enfant n'a reçu aucun traitement corticoïde.

En outre, la biopsie chirurgicale a porté sur un fragment superficiel prélevé à la périphérie du foie. C'est pourquoi nous pensons qu'il s'agit peut-être d'une « glissonite », c'est-à-dire d'une fibrose sous-capsulaire, dont on sait qu'elle est volontiers génératrice d'hypertension portale, mais que, n'intéressant pas l'ensemble du foie, elle n'a pas le potentiel évolutif spontané d'une cirrhose.

- **OBS. N° 13 :** Mar... Rose-Hélène, née le 28 février 1957, à Fort-de-France (Martinique) (Professeur Julien-Marie, Docteurs Seligman, Bonnette et Auvert)

Histoire de la maladie :

Enfant né au terme d'une grossesse normale avec un poids de ?.

En France depuis l'âge de trois ans, n'a jamais eu d'ictère, rien à signaler dans les antécédents familiaux.

En décembre 1960, hospitalisée dans le Service du Professeur Lelong pour douleurs abdominales intermittentes, vomissements, constipation. On découvre alors une hypertrophie du lobe gauche du foie. Le bilan biologique hépatique est normal.

On fait une ponction-biopsie qui montre (Docteur Le Tan Vinh) : « Rares espaces portes épaissis par un tissu conjonctif dense, dépourvu d'éléments inflammatoires. Les canaux biliaires ne sont pas plus nombreux ou plus dilatés que normalement. Les hépatocytes sont de structure sensiblement normale. En résumé, il existe un épaississement des espaces portes sans qu'on puisse en dire davantage sur ce petit fragment. » On découvre alors le trait drépanocytaire.

En janvier 1961, nouvelle hospitalisation pour biopsie chirurgicale (n° ?) : « Le dessin habituel de l'architecture hépatique est souligné par un certain degré de sclérose à point de départ portal avec tendance des espaces portes voisins à se rejoindre. Sclérose collagène sans cellule ronde, sauf en un seul endroit. La capsule est normale. Hépatocytes et cellules réticulaires normales. Aucun fait histo-pathologique en faveur d'une mucoviscidose ou d'une adénomatose des voies biliaires intra-hépatiques. »

Entre février 1961 et février 1965, le développement est normal, il n'y a aucun trouble digestif, mais les épistaxis sont fréquentes.

En février 1965, hospitalisée à Saint-Germain-en-Laye pour douleur de l'hypocondre gauche, ayant duré vingt-quatre heures.

A l'examen, enfant de huit ans, pesant ?, mesurant ?. On découvre une splénomégalie importante ; le foie est augmenté de volume ; l'hypertrophie prédomine sur le lobe gauche. Il n'y a pas d'ascite. Le bilan hépatique montre :

— un cholestérol à 1,20 g ;
— un cholestérol estérifié à 0,71 ;
— rapport : 0,60 ;
— les transaminases sont un peu augmentées : S.G.O.T., 122 ; S.G.P.T., 230 ;
— les phosphatases alcalines sont à 33,5.

En mars 1965, hospitalisation dans le Service du Professeur JULIEN-MARIE : il n'y a pas d'anomalie sur la plan hématologique.

Le bilan hépatique montre :

— une atteinte modérée du complexe prothrombique ;

— des réactions de floculation positives ;

— des gamma-globulines à 16 g par litre.

Par ailleurs, la recherche de parasite a été négative. La biopsie rectale normale. On a éliminé une maladie de Wilson, une hémochromatose, une erreur du métabolisme, les explorations ayant toutes été normales.

En juin 1965, l'enfant est montrée au Docteur AUVERT : cette enfant de huit ans pèse 26 kg, mesure 1,22 m. A l'examen, il existe une splénomégalie importante. Le foie est gros et dur. Il n'y a pas de circulation collatérale, pas de varices œsophagiennes.

Sur le plan biologique :

— temps de Quick : 62 % ;

— déficit en facteur V et V I ;

— transaminases : 90 ;

— phosphatases alcalines : 40 ;

— Kunkel positif ;

— gamma-globulines augmentées.

La splénoportographie montre une veine splénique dilatée, une veine porte normale ; il existe une petite veine ombilicale. La pression portale est de 42 cm de Hg. A l'urographie intra-veineuse, le rein gauche est gros, le rein droit est normal. La biopsie faite en mars 1965 (n° ?) avait montré (Saint-Germain-en-Laye) : « Un fragment de parenchyme hépatique dans lequel les travées de Remack sont bien conservées. Sur le plan architectonique et cytologique, on note cependant d'assez nombreuses travées fibreuses qui parcourent le parenchyme en dehors des espaces portes. Ces travées contiennent parfois des pseudo-canalicules biliaires, structure qui évoque un état de cirrhose à son début. »

En mars 1966, on revoit l'enfant qui a présenté une hématémèse importante ayant nécessité une transfusion de 1.500 cm^3. Les fonctions hépatiques sont altérées :

— transaminases : 264 ; S.G.P.T. : 372 ;

— l'épreuve de la B.S.P. montre une rétention de 80 % après 15 mn, de 60 % après 45 mn.

En avril 1966 : splénoportographie, pression portale à 38 cm de Hg, veine splénique un peu dilatée, veine porte normale ; il existe une arborisation intra-hépatique du type cirrhotique ; veine ombilicale perméable de 4 mm ; reflux modéré par une coronaire stomachique de 4 mm vers un paquet variqueux gastrique, avec syndrome de Cruveilher. On refait alors un bilan hépatique :

— cholestérol : 1,70 g ;

— rapport d'estérification : 0,64 ;

— il existe un déficit en facteurs de la coagulation ;

— les épreuves de floculation sont négatives ;

— par ailleurs, le test à la sueur est normal.

La drépanocytose type AS est confirmée (Professeur Jean Bernard). L'enfant est mise au cortancyl du 8 avril au 16 mai 1966, à la dose de 30 mg par jour. Une nouvelle étude des lames en décembre 1966 aboutit aux mêmes conclusions.

— *En résumé :* Syndrome douloureux abdominal survenant chez une fille de trois ans à l'occasion duquel on découvre une hépatomégalie. A huit ans, il existe une splénomégalie. Un an plus tard, survient une hématémèse. Les réactions de floculation se sont révélées une fois positives. Il n'y a pas eu d'intervention de dérivation. Les biopsies hépatiques n'ont pas permis d'orienter vers une étiologie particulière et n'ont pu que constater l'existence d'une cirrhose à son début.

Discussion :

Ni l'étude des antécédents, ni les signes biologiques, ni les signes anatomo-pathologiques n'ont permis de retenir une étiologie précise à cette cirrhose. Les différentes explorations pratiquées n'ont pu orienter vers l'hypothèse d'une cirrhose métabolique, ayant toutes été normales. Quant à la positivité des réactions de floculation, elle ne suffit pas pour pouvoir évoquer une origine post-nécrotique en l'absence, d'une part d'éléments anamnestiques, d'autre part d'images histologiques patentes.

- **OBS. N° 15 :** Mor... Danielle, née le 1er août 1946 (Professeurs Julien-Marie et Royer, Docteurs Dailly (Rouen) et Auvert)

Histoire de la maladie :

Enfant né au terme d'une grossesse normale, pesant 2,350 kg. Il n'y a pas eu d'ictère néo-natal. Les conditions alimentaires ont été satisfaisantes. Il n'y a rien à signaler dans les antécédents familiaux.

En mars 1957, primo-infection tuberculeuse traitée par P.A.S. et rimifon. On remarque alors la pâleur de cette enfant.

En juillet 1959, crise de déglobulisation avec douleurs abdominales, pâleur et asthénie. La numération globulaire montre une anémie à 2.200.000. L'enfant est alors hospitalisée. A l'examen, enfant de onze ans, pesant 47 kg, mesurant 1,48 m. Elle est pâle, il existe une grosse rate descendant jusqu'à l'ombilic, très ferme, non douloureuse. Le foie paraît de volume normal.

Biologie :

— le test de tolérance à l'héparine est normal ; le taux de prothrombine est abaissé ; le bilan hépatique est normal ainsi que l'urographie. Il existe des varices œsophagiennes.

Splénoportographie : la pression portale est normale. Il existe un syndrome de Cruveilher-Baumgarten.

En septembre 1959, on fait une anastomose spléno-rénale et une ponction-biopsie hépatique : biopsie faite au bord antérieur du lobe gauche, foie très dur, cirrhose à petits nodules : « Le fragment de parenchyme examiné est considérablement remanié par d'épaisses bandes de sclérose isolant des îlots de parenchyme hépatique peu modifié dans l'ensemble.

« A l'intérieur de ces bandes de sclérose, il existe de très nombreux néo-canalicules biliaires et des cavités bordées par des formations endothéliales, qui sont probablement des veines très dilatées ; assez nombreuses cellules inflammatoires, infiltrant les bandes de sclérose.

« Conclusion : cirrhose très importante ; l'aspect des canaux biliaires n'est pas en faveur d'une maladie fibro-kystique du foie. »

En 1960, il n'y a plus de varice œsophagienne ; le bilan hépatique est normal. Poids : 54,400 kg ; taille : 1,55 m.

En janvier 1961, nouvelle hospitalisation :

— prothrombine et proconvertine à 65 % ;

— le reste du bilan hépatique est normal en dehors d'un taux d'aldolase élevé :

— par ailleurs, il existe une éosinophilie à 25 %.

L'aspect général est excellent, le foie encore un peu gros. L'enfant n'a pas été revue depuis cette époque.

Par ailleurs, il n'a pas été possible de se procurer les lames de biopsie faites en 1959. Sur le plan histologique, il est donc seulement possible de dire, sur le témoignage du compte rendu que nous possédons, qu'il existe une cirrhose.

Sur le plan clinique, aucun élément ne permet de rattacher cette cirrhose à une étiologie précise. Quant aux épreuves biologiques, elles n'orientent pas non plus vers un diagnostic particulier.

• **OBS. N° 17 :** Olo... Karine, née le 26 mars 1953 (Professeur Debré, Docteur Auvert)

Histoire de la maladie :

Enfant née avec un poids de 2,300 kg ; présentait un aspect de débile avec peau plissée ; dans les antécédents maternels, on note une syphilis, traitée à New York par la pénicilline pendant ?. Le Bordet-Wassermann aurait été douteux.

Dès la troisième semaine de la vie, on constate chez l'enfant une hépato-splénomégalie.

En juin 1955, enfant âgée de trois mois, présentant un gros foie et une grosse rate.

Biologie :

— cholestérol : 1,60 g ;

— prothrombine : 42 % ;

— Hanger positif.

En décembre 1954, enfant de vingt mois pesant 11 kg, mesurant ?, n'ayant jamais présenté d'hématémèse, mais une hématurie récente. Il existe de discrètes varices œsophagiennes.

En juillet 1958 : épistaxis et mélæna.

En août 1958 : hématurie.

En novembre 1958 : enfant de cinq ans et demi, pesant 20 kg. A l'examen : le ventre est gros, il n'y a pas d'ascite. Foie et rate sont très augmentés de volume. Il existe par ailleurs à l'auscultation cardiaque, un souffle systolique avec dédoublement du deuxième bruit.

Biologie :

— cholestérol : 2,18 g ;

— Hanger négatif ;

— rapport sérum/globuline : 1,43 ;

— l'électrocardiogramme avait montré un axe normal avec onde S1 large.

En janvier 1959 : hématémèse massive au décours d'une poussée fébrile.

Splénoportographie : la pression splénique est de 25 mm de Hg ; la veine porte est normale, il existe une dérivation spléno-rénale spontanée et une dérivation coronaire stomachique et œsophagienne.

A l'urographie, on voit deux gros reins ; les calices sont presque normaux.

En juillet 1960, anastomose spléno-rénale et splénectomie par le Docteur Léger. On fait alors une biopsie dont on ne possède pas le compte rendu.

En 1961 :

— prothrombine à 56 % ;

— test au thymol négatif ;

— il n'y a plus de varice œsophagienne.

En avril 1963, l'enfant va bien, gros foie dur, les reins ne sont pas perçus ; on ne perçoit pas de souffle cardiaque.

Biologie :

— prothrombine : 50 % ;

— transaminases : 53 ;

— test au thymol : négatif.

L'enfant n'a pas été revue depuis cette date.

En décembre 1966, on revoit les lames de la biopsie de 1960. Elles sont lues par le Docteur Le Tan : « Il faut remarquer que cette cirrhose n'a pas beaucoup d'éléments inflammatoires ; la structure du foie est complètement bouleversée, on ne voit plus de veine centro-lobulaire, on remarque que les cellules hépatiques sont toutes égales. Il s'agit ici peut-être uniquement de nodules de régénération. Les canaux biliaires sont assez larges, beaucoup plus larges qu'il n'est habituel. Ils sont complètement vides. Les cloisons conjonctives sont relativement grêles. Conclusion : cirrhose indiscutable ; impossible histologiquement de se faire une idée de l'étiologie. »

Discussion :

Cette impossibilité se retrouve cliniquement et biologiquement. Aucun élément anamnestique ne permet d'évoquer une hépatite néonatale. La découverte de cette hépatosplénomégalie dès la troisième semaine de la vie aurait certes pu constituer un argument clinique en faveur de ce diagnostic, mais les épreuves biologiques ne permettent pas de le confirmer. Quant au diagnostic de cirrhose métabolique, il ne peut reposer ni sur des arguments biologiques — aucune exploration n'ayant été faite dans ce sens —, ni sur les signes histologiques qui ne correspondent à aucune maladie actuellement connue. Cette cirrhose apparaît d'étiologie absolument indéterminée.

- **OBS. N° 19 :** Pla... Guy, né le 6 juillet 1947 (Professeur Joseph, Docteurs Ribierre et Job)

Histoire de la maladie :

En juillet 1959, on découvre chez cet enfant de douze ans, à l'occasion d'une hématémèse, une grosse rate. Il n'y avait pas d'antécédent notable, jamais d'ictère. On signalait seulement une tendance aux ecchymoses.

Eexamen : poids, 40 kg ; taille, 1,55 m ; il existe une splénomégalie à deux travers de doigt, avec ecchymoses importantes sur les membres inférieurs. Il y a une circulation collatérale mais le foie est de volume normal.

Biologie :

— cholestérol total : 1,45 g ;
— cholestérol estérifié : 0,50 ;
— rapport d'estérification : 0,34.

Il existe un déficit en proconvertine et proaccélérine ; les gamma-globulines sont augmentées ; les tests de floculation sont très positifs.

Par ailleurs :

— test à la sueur normal ;
— cuprémie : 285 γ ‰ ;
— cuprurie inférieure à 10 γ ‰ ;
— sur les radios, il existe des varices sur le 1/3 inférieur de l'œsophage.

— Le 18 août 1959, on fait une biopsie chirurgicale (n° 18.725) : « L'étude histologique montre des lésions très remarquables par leur topographie. L'épaississement de la capsule constitue l'élément morphologique le plus frappant. Elle est représentée par un épais rempart conjonctif dans lequel on voit d'innombrables néo-canalicules biliaires, de très nombreux vaisseaux, le plus souvent dilatés. On a l'impression qu'il existe ici une circulation collatérale très importante.

« Le parenchyme hépatique n'est le siège que d'une fibrose très limitée et plus minime. Celle-ci est représentée par des bandes conjonctives étroites, reliant entre eux les différents espaces portes. Il n'existe aucune désorganisation architecturale. Les cellules hépatiques sont volumineuses, anormalement claires et riches en glycogène. Aucune stase biliaire, aucune surcharge pigmentaire n'est visible. En revanche, et c'est peut-être là l'anomalie essentielle, les espaces portes paraissent anormalement petits, denses et riches en cellules lymphoïdes. Les différents éléments vasculaires et canaliculaires y sont difficilement discernables.

« Conclusion : sclérose capsulaire très étendue et très importante. Infiltration et étroitesse des espaces portes. » (Professeur Nézélof.)

En octobre 1959, splénoportographie : la pression portale est de 67 cm de Hg. La veine porte est normale ; il existe un shunt de Cruveilhier.

Biologie :

— prothrombine : 55 % ;
— proaccélérine effondrée ;
— transaminases : S.G.O.T., 80 ; S.G.P.T., 35 ;
— cholestérol total : 1,24 ;
— cholestérol estérifié : 0,62.

Le 16 octobre 1959, splénectomie et anastomose spléno-rénale (Docteur Auvert). On fait une biopsie chirurgicale (n° 18.978) : « L'étude histologique montre un lambeau capsulaire relativement épais, constitué par plusieurs assises d'un tissu conjonctif dense dans lequel on voit de nombreux vaisseaux de structure essentiellement portale, ainsi que d'abondants néo-canalicules biliaires vides de bile. Cette capsule paraît histologiquement un peu moins épaisse que celle qui a été constatée sur la première biopsie.

« Le fragment hépatique adressé ne montre pas de cirrhose, mais seulement l'hypertrophie et l'hyperplasie de l'espace porte intéressé, lequel renferme une proportion excessive de cellules lympho-histiocytaires. Les cellules hépatiques constituant les travées de Remack possèdent une morphologie tout à fait normale. Le cytoplasme est bien chromophile, troué seulement de quelques vacuoles à mettre sur le compte vraisemblablement de l'anesthésie.

« La charge en glycogène, sur la coloration de Rigaud, apparaît dans les limites de la normale. »

Le 16 novembre 1959 :

— proaccélérine : 27" - 22" ;

— proconvertine : 25" - 18" ;

— thymol : 28 ;

— *les réactions de floculation sont positives.*

En mars 1960, l'enfant présente un ictère. Le bilan biologique est très perturbé, avec effondrement du rapport d'estérification du cholestérol égal à 0,16, transaminases autour de 360.

Cet ictère a duré quinze jours environ, soumis à la corticothérapie (cortancyl, puis dectancyl). Le diagnostic retenu alors a été celui d'hépatite post-transfusionnelle (transfusion en octobre 1959).

En juin 1960, nouvelle biopsie chirurgicale (n° 20.315) : « L'étude histologique hâtive d'un premier prélèvement hépatique montre une image histologique sensiblement identique à celle qui a été constatée sur les fragments présents :

« 1° La biopsie chirurgicale montre toujours une capsule très épaisse, constituée d'un tissu conjonctivo-scléreux dans lequel on voit de nombreux capillaires et quelques cellules inflammatoires. En profondeur, les espaces portes sont le siège d'une infiltration lymphoïde qui tend à noyer des vaisseaux et les capillaires. Les cellules hépatiques, les cellules de Küpfer sont de morphologie normale. Aucun dépôt pigmentaire n'a été constaté. Seules sont visibles de fins vacuoles cytoplasmiques, liées sans doute à l'anesthésie.

« 2° La ponction-biopsie faite à l'aiguille ramène, sans doute par chance, un espace porte anormal, dense et scléreux, également ponctué d'éléments inflammatoires. » (Professeur Nézelof.)

En septembre 1960, arrêt de la corticothérapie en raison d'un hypercorticisme important.

En décembre 1960, réapparition d'un ictère avec amaigrissement et anorexie.

Biologie :

— complexe prothrombique abaissé ;

— fonction d'estérification du cholestérol normale ;

— les réactions de floculation sont toujours positives, les gamma-globulines très augmentées.

En juin 1962, nouvelle biopsie hépatique (n° 24.248) ; biopsie chirurgicale : « L'étude de cette biopsie montre la présence d'une cirrhose annulaire dont les travées scléreuses sont fines et régulières. Les espaces portes contiennent une population de cellules abondante qui gêne leur examen. Il s'agit de cellules lymphohistiocytaires. Cette infiltration cellulaire est beaucoup moins importante que celle qui figurait sur les biopsies précédentes. La capsule hépatique est épaissie, mais est beaucoup plus mince que celle observée antérieurement ; elle contient quelques canalicules biliaires et capillaires. Le parenchyme hépatique est sensiblement normal ; aucune vacuole n'est visible dans les cellules hépatiques.

« La ponction à l'aiguille intéresse un espace porte fibreux et volumineux qui contient un petit canal biliaire. Le parenchyme est traversé par des travées scléreuses épaisses. Il est sensiblement normal.

« Conclusion : parenchyme hépatique dans les limites de la normale ; cirrhose annulaire ; faible intensité des signes inflammatoires ; capsule hépatique contenant une faible population canaliculaire par rapport aux aspects antérieurs. »

On fait, à la même époque, un dosage du fer sérique qui est de 166 γ ‰.

En juin 1964, il n'y a pas d'ictère. Il existe une tendance hémorragique avec quelques incidents à l'occasion d'extractions dentaires. On a alors l'attention attirée par l'insuffisance pubertaire chez ce garçon de dix-sept ans.

En novembre 1964, épisode fébrile avec lombalgies, albuminurie modérée et quelques hématies au culot.

En janvier 1965, douleur lombaire droite avec fièvre. Quelques jours plus tard, apparaît une hématurie. Le bilan biologique rénal est normal, mais, à l'urographie, il existe une évacuation retardée à gauche, puis à droite. Il existe toujours un déficit important du complexe prothrombique, surtout proconvertine et facteur antihémophylique B.

Le diagnostic de thrombose veineuse rénale est retenu comme le plus probable. Une recherche de cellules L.E. a été faite qui a été négative.

En mars 1965, hématurie persistante avec albuminurie. L'insuffisance testiculaire est confirmée par les dosages. On la met sur le compte du foie et de la cirrhose et on prescrit du stérandryl-retard.

En juin 1965, l'attention est attirée par un fait nouveau ; cet enfant présente un hippocratisme digital très important, sans cyanose, sans dyspnée, avec une petite toux rare et banale. Le foie est pratiquement normal.

Biologie :

— complexe prothrombique toujours très perturbé ;
— transaminases : T.G.O., 40 unités ;
— cholestérol total : 2,15 g ;
— lipides : 6,75 ;
— thymol : 4 ;
— Kunkel : 5 ;
— Wunderly : ++.

On a fait une recherche de sidérocytes qui s'est révélée positive à la troisième. La biopsie bronchique a permis d'éliminer une sarcoïdose.

Enfin, il faut noter chez ce malade un fait remarquable qui consiste en irrégularités érythrocytaires trouvées à différentes reprises : érythrocytes en oursins,

en flammes, en pavés. Il existe des cellules cibles, des microsphérocytes, des hématies déchiquetées.

En décembre 1966, on relit les lames des différentes biopsies (Docteur Alagille). Biopsie chirurgicale du mois d'août 1959 (n° 18.725) : « Il existe un épaississement considérable de la capsule qui est le siège d'une fibrose très développée avec une infiltration cellulaire importante et de très nombreux néo-canalicules biliaires. Immédiatement, au-dessous de cet épaississement capsulaire, le parenchyme hépatique est normal. Tout juste peut-on noter au niveau de tout petits espaces portes une très discrète infiltration cellulaire. L'aspect général est celui d'une glissonite. »

Biopsie d'octobre 1959 (n° 18.975) montrant de minuscules fragments de parenchyme hépatique sans espace porte individualisable. Ce que l'on voit de parenchyme hépatique paraît normal.

Biopsie du mois de juin 1960 (n° 20.315) ; il existe deux fragments différents : un fragment superficiel assez volumineux montrant des aspects de glissonite tout à fait analogues à ceux de la biopsie n° 18.725. De minuscules petits fragments étiquetés plan profond qui sont ininterprétables, montrant de petits nodules fibreux sans aucune formation cellulaire permettant même un diagnostic d'organe.

Biopsie de juin 1962 (n° 24.248) : « La très mauvaise qualité technique de la biopsie rend l'interprétation de celle-ci très difficile. Néanmoins, on retrouve un épaississement capsulaire très important et très inflammatoire. L'aspect du parenchyme hépatique lui-même paraît normal, à l'exception de quelques espaces portes dont aucun n'est entier, mais qui semblent être le siège d'une infiltration inflammatoire modérée. Il ne saurait être question, sur cette coupe de cette qualité, d'en dire davantage. »

— *En résumé :* Découverte d'une grosse rate chez un garçon de douze ans, à l'occasion d'une hématémèse. Les réactions de floculation se sont révélées positives à plusieurs reprises, contrastant avec la faible intensité des signes inflammatoires sur le plan histologique. Cet enfant a fait l'objet d'une splénectomie et d'une anastomose spléno-rénale.

Discussion :

Dans cette observation où les documents anatomo-pathologiques ne font pas défaut, il ne paraît pas possible de proposer une étiologie.

Aucun élément clinique, biologique, ni histologique ne permet d'évoquer une cirrhose post-nécrotique.

Dans le cadre des maladies métaboliques, on a pu éliminer une maladie de Wilson. Les aspects histologiques ne sont en faveur d'aucune autre maladie métabolique connue.

Le test à la sueur normal permet enfin d'éliminer une mucoviscidose.

Quant aux autres symptômes que présente cet enfant, il paraît difficile de les intégrer dans le cadre d'une maladie connue et actuellement bien définie.

Enfin, les aspects histologiques constatés sur les différentes coupes peuvent peut-être orienter vers le diagnostic de glissonite.

• **OBS. N° 20 :** Reb... Daniel, né le 13 octobre 1950 (Professeur Cathala, Docteur Caroli)

Histoire de la maladie :

Enfant né à terme avec un poids de 3,470 kg.

Depuis la naissance, l'enfant aurait présenté chaque année un ictère devant lequel on portait le diagnostic d'hépatite.

A l'âge de dix-sept mois, découverte d'une hépatomégalie.

A l'âge de vingt mois, il existe un très gros foie.

En août 1952, à l'âge de deux ans, épisode fébrile de vingt-quatre heures ; le lendemain, ictère avec urines foncées et selles décolorées, et ce pendant cinq jours.

En septembre 1952, hospitalisation à l'Hôpital Bretonneau (Docteur Kaplan). On découvre un gros foie dur, régulier. On fait une ponction-biopsie : « Les cellules hépatiques ont un cytoplasme souvent clarifié avec des noyaux chromatophiles non altérés. Il existe une légère dilatation des sinusoïdes. Il n'y a aucun caractère spécifique ou tumoral. Rares dépôts de glycogène, surtout intra-cytoplasmiques. »

Biologie :

— test au thymol positif ;

— l'épreuve de galactosurie provoquée montre une quantité notable de galactose éliminée.

En février 1957, hospitalisation pour hématémèse : 20 kg, 1,23 m, sept ans.

Biologie :

— test de floculation négatif ;

— test au rouge colloïdal négatif.

Le 14 mars 1957, foie normal, débordant un peu, très dur, à bord tranchant. La rate déborde de quatre travers de doigt ; l'enfant est pâle, légèrement subictérique.

Il existe sur les radiographies d'importantes varices œsophagiennes.

Splénoportographie : pression portale à 50 cm de Hg, axe portal normal, arborisation hépatique de cirrhose, veine splénique.

A l'électrophorèse, il existe une hypoalbuminémie et une hyper-α_1-globulinémie.

En avril 1964, quatrième hospitalisation pour mélæna.

En 1965, gros foie, grosse rate, petite ascite et léger œdème des membres inférieurs. Il existe une circulation collatérale, l'ictère est intense, les urines très foncées, le prurit féroce.

Biologie :

— cholestérol : 1,28 g ;

— T.G.O. : 303 ;

— T.G.P. : 277.

En juillet 1966, hospitalisé dans le Service du Docteur Caroli : a présenté une hématémèse importante ; on note une pâleur et un subictère. La rate est grosse, atteignant 8 cm sur la ligne axillaire antérieure. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

On fait une gammagraphie hépatique qui montre une « image évocatrice de cirrhose avec très importante captation splénique. »

Biologie :

— cholestérol : 2 g/litre ;
— proconvertine : 61 % ;
— transaminases : G.P., 73 unités F ;
— thymol positif.

Par ailleurs :

— le test à la sueur montre un chlore à 27 mEq ;
— il existe à la chromatographie des acides aminés urinaires, une hyper-amino-acidurie marquée par augmentation très notable de tyrosine et d'histidine ;
— la recherche de porphyrines est négative ;
— la recherche d'agglutinines irrégulières est négative ;
— il existe une leucopénie et une neutropénie ;
— il n'y a pas de galactosurie, pas d'anneau de Kayser-Fleischer ;
— à l'électroencéphalogramme, le tracé est très altéré avec perturbations diffuses, ralentissement de l'activité de base. Ce tracé est compatible avec le diagnostic d'encéphalopathie porto-cave au stade 2-3.

En marge de cette maladie hépatique, il faut souligner l'existence d'une lésion orificielle cardiaque et d'un état de débilité mentale moyen.

En août 1966, hématémèse massive : anastomose spléno-rénale et biopsie hépatique (Docteur E. Martin, n° 4.940 ; Clinique de la Porte de Choisy) : « Le foie est le siège d'une cirrhose mutilante annulaire très évoluée, qui ne laisse subsister que d'assez petits nodules parenchymateux dont la structure trabéculaire est fortement désorganisée. Il existe une cholostase à la fois intra et extra-cellulaire fort importante, accompagnée de lésions de cytolyse, mais sans foyer inflammatoire évolutif. La sclérose très dense, presque hyaline, comporte peu d'éléments inflammatoires, mais contient par contre d'assez nombreux capillaires congestifs ; on ne décèle pas de canaux excréteurs biliaires, de morphologie normale.

« Aucun critère de fibro-angiomatose biliaire. »

— *En résumé :* Hépatomégalie découverte à dix-sept mois chez un garçon ayant eu de nombreux épisodes ictériques. Hypertension portale décompensée. La répétition et la gravité des hématémèses ont conduit à faire une anastomose spléno-rénale. Les réactions de floculation ont parfois été positives. La biopsie hépatique n'a pas permis de s'orienter vers une étiologie particulière.

Discussion :

L'aspect histologique n'est en faveur ni d'une cirrhose métabolique, ni d'une cirrhose post-nécrotique. On ne peut accorder aucune valeur à la positivité intermittente des réactions de floculation. Le diagnostic de syndrome de Mac Mahon, un moment envisagé sur l'absence de canaux excréteurs biliaires de morphologie normale sur la biopsie chirurgicale d'août 1966, a été rejeté à la suite d'une nouvelle étude des lames.

Cette cirrhose reste sans étiologie.

• **OBS. N° 21 :** Riv... Marie-José, née en 1957 (Docteur Alagille)

Histoire de la maladie :

Née avec un poids de 3,300 kg, rien à signaler dans les antécédents.

Le 3 octobre 1962, enfant âgée de cinq ans et demi, venant de la Réunion, pour hépatomégalie. C'est à l'âge de dix mois, à l'occasion d'une éruption cutanée, que fut découverte une hépatomégalie dont on ignore les caractères. On ne note rien de particulier si ce n'est de multiples épisodes fébriles avec épistaxis et peut-être des crises d'asthme vers l'âge de trois ans.

Depuis janvier 1962, l'enfant est plus fatiguée et accuse de temps en temps des crises douloureuses paroxystiques de l'hypocondre droit.

En juillet 1962, lors d'une hospitalisation, on note : un bon état général, un teint blafard, gris, qui ne semble pas être d'origine ethnique. Il existe un très gros foie, mesurant 10 cm de hauteur sur la ligne mamelonnaire, ferme, non douloureux en dehors des crises, régulier. Cette hépatomégalie est isolée, sans ictère, sans splénomégalie, sans ascite, sans signe hémorragique.

Biologie :

— il n'y a pas de signe d'atteinte cellulaire ;

— il existe des signes discrets d'atteinte inflammatoire :

— Mac Lagan : 8 unités ;

— Hanger : ++ ;

— Kunkel : 25 unités ;

— on note une éosinophilie sanguine à 25 %, nette et persistante.

Trois semaines plus tard, l'hépatomégalie a encore progressé, la hauteur du foie est passée de 10 à 20 cm ; il est apparu une circulation collatérale sus-ombilicale et de la base du thorax ; on a palpé le pôle inférieur de la rate à deux reprises.

Le 10 août 1962, la laparotomie montre un énorme foie ayant l'apparence d'un foie de stase dont la surface présente par endroits de larges plaques violacées de consistance grenue, semblant légèrement boursouflée. Les veines au niveau du péritoine hépatique et surtout du ligament rond sont turgescentes.

Biopsie (faite à l'Hôpital Saint-Denis ; lames lues par le Docteur Le Tan Vinh, n° 3.171) : « Les coupes sériées effectuées sur cette biopsie chirurgicale du foie et soumises à l'examen sont le siège d'une sclérose notable à tendance annulaire. Les hépatocytes comportent un cytoplasme clair, abondant. Les vaisseaux ne présentent pas d'altération notable.

« Ainsi, si cliniquement le diagnostic probable était celui d'hypertension portale avec dysplasie biliaire kystique, congénitale ou à la rigueur d'un syndrome de Budd-Chiari, l'histopathologie montre une sclérose hépatique dont l'étiologie reste à préciser. »

Le 3 octobre 1962, l'enfant est hospitalisée en vue d'une enquête étiologique. L'examen ne peut que confirmer l'hépatomégalie dure, régulière, de volume inchangé, peut-être plus marquée sur le lobe droit, toujours isolée.

L'enfant pèse 16,100 kg, mesure 1,02 m.

Biologie :

— l'hémogramme retrouve l'éosinophilie à 11 %, l'atteinte inflammatoire reste discrète ;

— thymol : 1,5 unité ;

— Kunkel : 2,5 unités ;

— Wunderly : + ;

— il existe une certaine diminution de la proaccélérine (23 s pour le témoin, 32 s pour le malade) ;

— le taux de transaminases est normal ;

— l'examen de selles et le test à la sueur permettent d'écarter le diagnostic de mucoviscidose ;

— l'épreuve à la P.S.P. montre une rétention de 50 % à 18 mn, de 35 % à 47 mn ;

— le taux de fer sérique est abaissé (55 γ ‰) ;

— le taux de cuivre sanguin est de 203 γ ‰ ; il n'y a pas d'anneau vert de Kayser-Fleischer ;

— l'acidité oxydasique du plasma est de 0,275 (0,150 chez le témoin) ;

— il n'y a pas de méliturie, l'aminoacidurie est normale, le B.W. est négatif.

Biopsie (Docteur Le Tan Vinh, n° 3.203) le 8 octobre 1962 : « Le fragment du parenchyme hépatique retiré par ponction-biopsie, coupé en série et soumis à l'examen, présente cinq ou six espaces portes qui sont tous épaissis par une sclérose parsemée de rares éléments inflammatoires. Cette sclérose tend par place à devenir annulaire. Dans l'espace porte même, les canaux biliaires ne sont pas dilatés. Il s'agit d'une sclérose hépatique notable dont l'étiologie reste à préciser. Il n'y a pas de phénomène de stase vasculaire importante. »

Splénoportographie : ne montre aucune anomalie.

Plusieurs épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale sont réalisées à l'aide d'hexoses différents :

— après ingestion de galactose : on observe une ascension des corps réducteurs totaux, mais disparition en deux heures. La courbe de glucose vrai reste en plateau ;

— après ingestion de fructose : légère ascension de la fructosémie ; la courbe de glucose reste plate.

En cours d'épreuve d'ingestion de galactose, la courbe d'élimination urinaire montre une élimination précoce dans les trois premières heures de 10 % de galactose ingéré, alors qu'il n'y a pas d'élimination dans les vingt et une heures suivantes. Au terme de ces examens, le diagnostic de galactosémie fut provisoirement retenu, puis formellement rejeté, car les études enzymatiques sur les hématies ont montré une activité normale de la galacto I phospho-uridyl-transférase, ainsi que celle de l'U.D.P.G. pyrophosphorylase.

Enfin deux éléments nouveaux :

1° La découverte dans les urines d'une quantité anormalement élevée de coproporphyrines, orientant vers un trouble du métabolisme des porphyrines.

2° La découverte d'hématies ponctuées, mais sans signes d'hyper-hémolyse.

Un nouveau dosage de fer sérique, le 21 novembre 1962, a donné un taux de 105 %.

Enfin, l'examen ophtalmologique a montré une opacité diffuse bilatérale indiscutable des cristallins avec, en outre, une accentuation de la trame et un aspect normal jaunâtre des maculæ, aspect en faveur d'un trouble métabolique mais non d'une galactosémie.

Discussion :

Les nombreuses enquêtes biologiques ont permis d'éliminer :

1° Une étiologie infectieuse ou parasitaire et, en particulier, une bilharziose.

2° Un certain nombre d'affections d'origine métabolique :
- — une galactosémie ;
- — une maladie de Wilson ;
- — une tyrosinose atypique ;
- — une intolérance au fructose.

3° S'agit-il d'un trouble du métabolisme des porphyrines ? En dehors du taux anormalement élevé de coproporphyrines urinaires, certains éléments pourraient orienter vers cette étiologie :
- — l'existence d'une éruption cutanée à l'âge de dix mois, dont on ignore cependant si elle présentait un caractère bulleux ou pas ;
- — l'existence d'une pigmentation diffuse, la présence de petites macules brunâtres au niveau des genoux, des coudes et des hanches ;
- — enfin la présence d'une hypertrichose au niveau des membres inférieurs.

En fait, ce diagnostic ne peut être retenu, car il n'y a pas de porphyrine anormale dans les urines.

4° S'agit-il d'un trouble des porphyrines globulaires qui pourrait expliquer la présence de 40 % d'hématies ponctuées ?

L'enfant n'a pas été revue depuis la dernière hospitalisation.

- **OBS. N° 22 :** Roc... Monique, née le 20 septembre 1948 (Professeur Cathala, Docteur Auvert)

Histoire de la maladie :

Le poids de naissance, les conditions de la grossesse, la date du terme, les antécédents familiaux ne sont pas connus.

En février 1957, à l'âge de neuf ans, découverte d'une énorme rate isolée. Dans les antécédents, on note la survenue récente d'un ictère passager, fébrile, ayant duré quinze jours environ.

En mars 1957, enfant pesant 20 kg, mesurant 1,09 m à neuf ans ; l'aspect est hébété, l'âge mental est de trois ans (il existe un retard intellectuel familial) ; le foie est un peu gros ; le lobe gauche est légèrement dur. Il existe de petites taches de neurofibromatose cutanée, café au lait. La rate est énorme, fibreuse. Il n'y a pas d'ascite.

Biologie :
— globules rouges : 4.400.000 ;
— globules blancs : 3.000 ;
— plaquettes : 80.000 ;
— protides sanguins : 70 g ;
— épreuve à la B.S.P. : rétention de 40 % à 15 mn, de 22 % à 45 mn.

Splénoportographie le 15 mars 1957 : pression portale, 32 cm de Hg ; veine porte normale, arborisation de cirrhose.

En janvier 1959 : hématémèse ; depuis 1957, l'ictère s'accentuait progressivement et la splénomégalie avait augmenté. Cette hématémèse s'est arrêtée rapidement et spontanément.

En février 1959 : hospitalisation aux Enfants-Malades.

Examen : ictère intense et très foncé, selles normales. Il existe du prurit, la rate est énorme, atteignant en bas le pubis. Il n'y a pas d'ascite. Le foie déborde de 2 cm seulement le rebord costal.

En mai 1959, l'ictère persiste ; la rate est énorme ; le foie grossit.

Biologie :
— il existe une anémie à 2.800.000 ; plaquettes : 1.110.000 ;
— il y a une insuffisance des facteurs de la coagulation ;
— les tests de floculation sont normaux ;
— les gamma-globulines sont augmentées.

En juin 1959, développement d'une circulation péri-ombilicale. Les plaquettes sont à 50.000 ; aggravation de l'état et décès le 8 août 1959.

Discussion :

En l'absence de document anatomo-pathologique, on ne peut envisager aucune étiologie devant ce syndrome d'hypertension portale auquel seule la splénoportographie permet de reconnaître une origine cirrhotique.

- **OBS. N° 23 :** Rod... Antoine, né le 10 janvier 1957 (Docteurs Alagille, Houllemare, Auvert)

Histoire de la maladie :

Le 19 octobre 1961, cet enfant alors âgé de quatre ans et demi est adressé pour hépatosplénomégalie. Il semblerait qu'elle ait été constatée dès l'âge de six mois.

Examen : 17,300 kg, 101,5 cm ; l'état général est bon. La croissance staturo-pondérale est satisfaisante. Il existe d'une part une hépatosplénomégalie avec un lobe hépatique gauche hypertrophié, dur, indolore, et une rate débordant de cinq travers de doigt ; d'autre part, de nombreuses télangiectasies localisées à la face, mais respectant le front et le nez, ainsi que la partie muqueuse des lèvres. Le reste de l'examen est normal.

Biologie : l'enquête a pu établir que les réactions de floculation étaient positives. Le bilan hépatique incomplet a montré une légère hypocoagulabilité, un

fibrinogène à 2,55 g. A l'électrophorèse, il existe une augmentation notable des gamma-globulines, une augmentation moindre des α_2-globulines, des β_2 et β_2-A-globulines. Les β_1-A-globulines sont diminuées.

Le test à la sueur est normal ; chlore : 13 mEq.

Par ailleurs, il existait une tendance hémorragie indiscutable avec 64.000 plaquettes et une consommation de prothrombine supérieure à une minute.

Radiographies :

— varices gastriques au niveau de la grosse tubérosité ;

— morphologie rénale franchement anormale : gros rein des deux côtés avec étalement du calice supérieur à gauche ;

— splénoportographie : veine splénique très courte.

Le 22 janvier 1962, l'enfant est confiée au Docteur Auvert pour intervention exploratrice et splénectomie destinée à agir sur la thrombopénie.

L'iléoportographie ne confirme pas les images données par la splénoportographie. Elle injecte une veine mésentérique dilatée, une veine porte également dilatée et une veine splénique perméable. La pression portale est de 32 cm de Hg. Le foie nettement cirrhotique est dur, granité, bosselé par endroits, les bosselures prédominant sur le lobe gauche.

Biopsie (n° 3.016, Docteur Le Tan Vinh) : « Le fragment de parenchyme hépatique retiré par l'intervention exploratrice, coupé en séries et soumis à l'examen est le siège d'une cirrhose à tendance annulaire. Les espaces portes sont épaissis et ont tendance à se rejoindre. Dans ces espaces portes, le conjonctif est dense, riche en collagène ; quelques cellules rondes s'observent à la périphérie de l'espace porte. Les canaux biliaires de l'espace porte ne sont ni hyperplasiques, ni dilatés. L'espace porte contient un assez grand nombre de cavités vasculaires du type veineux ou lymphatique. L'image histologique n'est pas en faveur d'une dysplasie biliaire avec cirrhose. La plupart des hépatocytes contiennent dans le cytoplasme des boules hyalines arrondies, de taille variable, dont on ne connaît pas la signification.

« En résumé, il s'agit d'une cirrhose à tendance annulaire avec des cavités vasculaires en grand nombre dans l'espace porte et des boules hyalines dans les hépatocytes. L'étiologie reste à déterminer. »

L'enfant n'a pas été revu depuis cette époque.

En décembre 1966, on revoit les lames : les conclusions restent les mêmes que précédemment.

— *En résumé :* Découverte chez un enfant de quatre ans et demi d'une hépato-splénomégalie. Malgré l'existence de signes inflammatoires sur le plan biologique, l'histologie n'a pas permis de retenir le diagnostic de cirrhose post-nécrotique. L'existence d'une thrombopénie a conduit à faire une splénectomie.

Discussion :

Les explorations faites chez cet enfant n'ont pas permis de retenir le diagnostic de cirrhose métabolique.

L'hypothèse d'une mucoviscidose a été écartée.

Le diagnostic de cirrhose post-nécrotique n'a pu être retenu, malgré la positivité des réactions de floculation, les constatations histologiques étant sans rapport avec ce que l'on observe habituellement dans cette affection. L'étiologie de cette cirrhose reste mystérieuse.

• **OBS. N° 24 :** Zou... Jean, né le 24 octobre 1948, à Hanoï (Docteurs Nouaille, Alagille et Debuquois, Hôpital de Tours)

Histoire de la maladie :

Enfant métis (père guinéen, mère vietnamienne). Aucun renseignement sur les antécédents néo-nataux et familiaux.

En septembre 1960, à l'âge de douze ans, on découvre :

1° Une cardiopathie, à l'occasion d'une dyspnée d'effort. Depuis cette date, le diagnostic hésite entre rétrécissement aortique et pulmonaire. La cardiopathie a toujours, en tout cas, été bien supportée.

2° Une splénomégalie isolée, sans fièvre, sans signe d'hypertension portale.

En octobre 1960, l'hépatosplénomégalie est importante. Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal, ferme et sensible.

Biologie :

— cholestérol total : 1,70 g ;
— cholestérol estérifié : 1 g ;
— lipides : 5 g ;
— prothrombine : 59 %, puis 82 % après vitamine K ;
— transaminases : S.G.O.T., 111 ; S.G.P.T., 145 ;
— thymol-test : positif.

Biopsie (Docteur Reilly, Hôpital Claude-Bernard) : « Il n'existe qu'un seul amas de cellules hépatiques encore saines ; les autres sont représentées par un tissu conjonctif riche en fibroblastes et qui renferme de nombreux néo-canalicules biliaires et quelques cellules hépatiques qu'il enserre.

« En conclusion : hépatite d'origine inconnue ayant déterminé un début de cirrhose. »

En fait, il n'existe aucun espace porte sur la coupe, ce qui rend l'interprétation de celle-ci aléatoire.

En décembre 1960 :

1° Sur le plan cardiaque, mêmes constatations que précédemment.

2° Au niveau de l'abdomen : l'hypocondre gauche est libre, c'est au niveau de l'épigastre que l'on perçoit une masse arrondie, régulière, de bord tranchant et ferme, indolore. On évoque alors le diagnostic de tumeur du foie.

3° Sur le plan neurologique : il existe une hypertonie pathologique du triceps droit semblant extra-pyramidale, pour laquelle trois hypothèses furent soulevées :

— celle d'une séquelle d'une maladie néo-natale ou d'une atteinte neurologique dans l'enfance ;
— celle d'une débilité motrice ;
— celle d'une affection dégénérative évolutive.

Splénoportographie : les veines afférentes hépatiques sont libres. La circulation collatérale est importante. L'obstacle est donc intra-hépatique. La pression splénique est de 23 cm de Hg. Il existe un gros shunt porto-cave direct apparu spontanément.

Radiographies : il existe des varices œsophagiennes indiscutables mais peu importantes.

Biologie : l'étude de l'hémostase montre un allongement très important du temps de saignement à 13 minutes qui peut être mis sur le compte de la cardiopathie congénitale.

L'activité plaquettaire du sérum est diminuée, ce qui ne peut être expliqué par une thrombopénie modérée à 150.000. La plupart des plaquettes sont des mégathrombocytes de taille irrégulière ; le hyalomère prend mal le colorant ; le chromomère piqueté est bien coloré ; il n'y a pas d'amas agglutinés. A noter que le temps de saignement s'est normalisé après traitement par le cortancyl.

En janvier 1961, biopsie chirurgicale (n° 2.652, Docteur Le Tan Vinh) : « Lobe droit : les deux fragments prélevés chirurgicalement sur le lobe droit et soumis à l'examen sont bordés par une capsule fibreuse très épaissie, partiellement infiltrée par du sang, provenant du traumatisme opératoire. Dans cette fibrose capsulaire, on voit quelques cellules rondes, des canaux biliaires de structure normale et quelques îlots de cellules hépatiques. Cette fibrose capsulaire envoie des cloisons dans la profondeur du foie, mais ces cloisons s'arrêtent assez vite. Le parenchyme hépatique sous-jacent est de structure sensiblement normale. Toutefois, les espaces portes de la profondeur sont un peu épaissis et infiltrés par des cellules rondes.

« Lobe médian : le fragment prélevé sur le lobe médian et soumis à l'examen montre sensiblement les mêmes altérations déjà décrites pour le lobe droit, c'est-à-dire une fibrose capsulaire diffusant modérément dans la profondeur le long des espaces portes, mais le parenchyme hépatique sous-jacent est peu altéré. Le fragment prélevé sur le lobe gauche et soumis à l'examen montre quelques espaces portes reconnaissables par leur canal biliaire, mais entre ces espaces portes, on ne voit pas de parenchyme hépatique : c'est une sclérose parsemée de cellules rondes et de foyers hémorragiques. Cette image histologique correspond sans doute à une péri-hépatite plus accentuée que celle observée sur les deux autres fragments. L'histopathologie est incapable de déceler la cause de cette péri-hépatite. »

En conclusion, en janvier 1961, l'enfant quittait le service avec le diagnostic de cirrhose hypertrophique du lobe gauche du foie dont l'étiologie restait à déterminer. Il existait une hypertension portale bien compensée par shunt spontané efficace. Quant à la cardiopathie et à la thrombopathie, elles paraissaient indépendantes du problème hépato-splénique. Enfin, les tests hépatiques cellulaires et inflammatoires étaient normaux à la sortie. Les perturbations précédemment observées étaient très certainement liées à des oreillons, alors en évolution.

En septembre 1965, l'enfant est convoqué pour un bilan :

1° Sur le plan cardiaque, la cardiopathie est toujours bien supportée.

2° Sur le plan neurologique, les anomalies objectivées en 1960 n'ont pas été retrouvées.

3° Sur le plan de la cirrhose : l'examen retrouve une hépatomégalie aux dépens du lobe gauche, moyennement induré, une splénomégalie au pôle inférieur assez

tranchant. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale. Le complet hépatique est normal, les réactions inflammatoires sont négatives.

Biopsie par ponction (n° 268, Docteur Cochard) : « Le fragment prélevé est fait de tissu conjonctivo-adipeux, discrètement hémorragique, non inflammatoire. Sur quelques-unes des coupes sériées, on voit au sein de ce tissu des fragments d'épithélium à cellules cylindriques, hautes, claires avec bordure apicale à plateau strié et noyau basal, avec quelques cellules caliciformes, intercalaires. Il n'est possible devant ces lambeaux d'épithélium que de suggérer comme origine : voie biliaire principale ou intestin grêle ; l'exiguïté du fragment ainsi que l'absence de rapports topographiques ne permettent pas une interprétation plus précise de ce fragment. »

On refait alors une deuxième ponction-biopsie (n° 281, Docteur Cochard) : « Ce deuxième prélèvement a intéressé un fragment de tissu conjonctif. Dans l'ensemble, il s'agit d'un conjonctif assez dense, contenant d'assez nombreux fibroblastes, ne contenant pas de cellules inflammatoires. On y trouve, disposés sans ordre, des vaisseaux sanguins, quelques canaux biliaires et, noyés dans le conjonctif, quatre îlots d'hépatocytes (trois d'entre eux ne comportent d'ailleurs que quelques cellules). Dans ces îlots, les cellules ont un cytoplasme souvent vacuolisé. On y voit de rares cellules stéatosiques, pas d'altération nucléaire notable. Par endroits, il existe de petites plages de conjonctif très peu cellulaire, l'une d'elles est prolongé par un peu de tissu adipeux.

« En résumé : fragment hépatique remanié par une fibrose intense, sans élément orientant vers un processus infectieux ou tumoral. »

L'enfant a reçu, du 21 septembre au 24 octobre, du cortancyl : la splénoportographie montre que l'hypertension portale persiste avec écartèlement des branches portes intra-hépatiques enserrant une zone plus dense que le reste du parenchyme.

Enfin, cet enfant avait présenté en janvier 1965 une adénopathie sus-claviculaire gauche. L'étude histologique du ganglion prélevé chirurgicalement conclut à l'existence d'un paragranulome hodgkinien. La nature maligne de cette adénopathie reste cependant douteuse, en raison de l'évolution spontanément bénigne. L'enfant n'a pas été revu depuis octobre 1965.

— *En résumé :* Découverte chez un garçon de douze ans d'une splénomégalie isolée, sans signe d'hypertension portale. La biopsie hépatique faite sur un gros foie découvert peu après révèle l'existence d'une cirrhose sans toutefois orienter vers une étiologie particulière. Par ailleurs, cet enfant présente une cardiopathie et une thrombopathie qui paraissent indépendantes du problème hépato-splénique.

Discussion :

Aucun élément clinique, biologique, ni histologique ne permet de rattacher cette cirrhose à un groupe actuellement connu.

DISCUSSION GENERALE

1) Au terme de l'étude de ces 24 observations, il apparaît bien que l'étiologie de certaines cirrhoses infantiles reste encore mystérieuse.

En réalité, l'analyse rétrospective n'a fait apparaître d'étiologie que dans 13 cas. A cet égard, c'est une première déception. D'ailleurs, les conclusions positives tirées de l'analyse des dossiers ne concernent que des cirrhoses post-nécrotiques. Il ne nous a été permis de déboucher sur aucune cirrhose métabolique ni malformative.

2) Dans les cirrhoses post-nécrotiques qui représentent dans ce groupe d'observations 13 cas sur 24, les critères sont extrêmement fragiles, ce qui nous a obligé à ouvrir une chapitre de cirrhoses post-nécrotiques seulement probables, convaincus de la fragilité des arguments auxquels nous nous référons, qui sont à la fois cliniques, biologiques et histologiques.

Si, dans 7 cas, nous avons pu accepter l'origine post-nécrotique sur un ensemble d'arguments anamnestiques, dans 6 cas, l'étiologie post-nécrotique s'est révélée comme probable, mais, en l'absence d'élément anamnestique patent, le doute est permis, quoique l'analyse des signes biologiques et histologiques apporte un témoignage important à cette hypothèse.

La fréquence des cirrhoses secondaires à une hépatite reste très diversement appréciée : Craig [8], sur 98 cirrhoses, retient 30 cas. Le même auteur, quelques années plus tard, suit pendant trois ans 200 cas d'hépatite chez l'enfant et ne constate aucune cirrhose.

Ruggieri [18], colligeant 27 cirrhoses infantiles de la *Mayo Clinic,* rapporte à l'étiologie virale 15 cas.

Les cas indiscutables d'hépatites à évolution cirrhogène apparaissent donc assez rares, ce qui paraît confirmé par les chiffres de la statistique de notre service : sur 154 cas d'hépatite néo-natale dont 96 régulières et 58 à évolution cholostatique, 6 cas seulement ont évolué vers la cirrhose.

3) Dans les 11 cas restants, l'étiologie reste absolument indéterminée et aucun élément clinique, biologique ni histologique n'a permis d'évoquer même faiblement un diagnostic de maladie connue et tout particulièrement de maladie métabolique. Mais il faut à cet égard faire remarquer que bon nombre de ces cirrhoses n'ont pas fait l'objet d'explorations approfondies.

Ce dernier groupe reste donc un groupe d'attente, fait d'éléments très hétérogènes. Il relève probablement d'étiologies très diverses, métaboliques ou infectieuses.

Une nouvelle enquête pour tenter de percer le mystère de ces cirrhoses doit être envisagée dans dix ou quinze ans, quand les connaissances auront progressé dans ce domaine. A cet égard, on s'étonne de ne pas voir figurer dans la littérature étrangère ce groupe des cirrhoses crypto-génétiques de l'enfant.

CONCLUSION

A partir de deux groupes bien différents de cirrhoses de l'enfant, nous avons sélectionné 24 observations pour lesquelles aucune étiologie n'a pu être trouvée lors des examens initiaux.

— Le premier groupe homogène, provenant d'un service de pédiatrie orienté sur les affections hépatiques de l'enfant : 9 dossiers ont pu être réunis.

— L'autre groupe, de 15 dossiers de cirrhoses en décompensation portale, comprend des enfants adressés par différents services pédiatriques auprès du même chirurgien, en vue d'une intervention palliative de l'hypertension portale.

Au terme de ce travail qui a consisté à étudier les dossiers cliniques et revoir tous les documents anatomo-pathologiques, nous avons pu rassembler ces 24 observations en trois groupes :

1) Celui des cirrhoses de l'enfant pour lesquelles on peut affirmer l'origine post-nécrotique (7 observations). Ce diagnostic a été retenu sur la conjonction de critères cliniques (en particulier sur la notion d'hépatite dans les antécédents) :

— critères biologiques (la positivité des réactions de floculation est l'argument le plus solide qui appartient en propre aux cirrhoses post-infectieuses);

— critères anatomo-pathologiques : un fait négatif capital est représenté par l'absence de stéatose. Le deuxième élément est l'importance de l'atteinte cellulaire.

La cirrhose est à point de départ portal, secondairement annulaire, habituellement envahie par des cellules inflammatoires, caractère souligné par tous les auteurs.

2) Celui des cirrhoses de l'enfant pour lesquelles l'origine post-nécrotique est seulement probable (6 observations), où seuls des éléments biologiques ou histologiques ont permis de suggérer le diagnostic de cirrhose post-hépatitique.

3) Le dernier chapitre est celui des cirrhoses de l'enfant sans étiologie (11 observations), pour lesquelles l'étude des signes cliniques, biologiques et histologiques n'a permis de les classer dans aucun des grands groupes de cirrhoses de l'enfant :

— cirrhoses biliaires :
— cirrhoses vasculaires ;
— cirrhoses cytologiques ;
— cirrhoses génotypiques (métaboliques ou malformatives).

La fréquence des observations où l'on est contraint de parler de cirrhose « crypto-génétique » reste donc encore importante (11 cas sur 24).

Il ne s'agit là bien sûr que d'un cadre d'attente dont on peut espérer le démembrement dans les prochaines années.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
FAUVERT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE *

1. ALAGILLE (D.). — Cirrhoses infantiles. (*Pédiatrie R. Debré, M. Lelong,* 1962, t. I, 485.)

2. ANTIA (F.P.) et BHARADJWAJ (P.T.). — Infantile cirrhosis. (*Gastro Enterologica,* Basel, 1956, 86, 406.)

3. BELLIN (L.), BAILIT (I.). — Congenital cirrhosis of the liver with infectious hepatitis of pregnancy. (*The Journ. of Pediat.,* 1952, 40, 63.)

4. BLANCO-RABASSA (E.), BORBOLLA VACHER (L.). — Cirrhosis post necrotica. Presentacion de tres cases. (*Arch. de Medic. Infant.,* 1956, 25, 106.)

5. BOTTONE (E.). — Liver cirrhosis in childhood ; clinical contribution. (*Riv. Clin. Pediat.,* 1964, 74, 369.)

6. CARUANA (M.). — Cirrhoses en apparences congénitales chez deux jumeaux nourrissons. (*Arch. Franç. Pédiat.,* 1959, 66, p. 852.)

7. CHRISTIAENS (L.) et coll. — Sur un cas de cirrhose grave familiale infantile. (*Rev. Méd. Chir.,* « Maladies du foie, de la rate et du pancréas », Paris, 1958, 33, 193.)

8. CRAIG (J.M.), GELLIS SYDNEY (S.) and HSIA DAVID YI-HUNG. — Cirrhosis of the liver in infants and children. (*Am. J. Dis. Child.,* 1955, 90, 299.)

9. FERRON (C. DE). — Principales causes des cirrhoses infantiles. (*Médecine Infantile,* Paris, 1961, 68, 7.)

10. HERRERA ROMERO (C.), RIVERA VILLARREAL (A.M.). — Cirrhosis hepatica post necrotica. (*Bulletin Medico del Hospital Infantil de Mexico,* 1961, 18, 319.)

11. JIMENEZ DIAZ (C.). — Infantile cirrhosis. (*Rev. Clin. Esp.,* 1964, 92, 305.)

12. LAMY (M.) et coll. — L'origine nutritionnelle de certaines cirrhoses infantiles. Discussion à propos de trois observations à évolution mortelle. (*Arch. Franç. Pédiat.,* Paris, 1957, 14, 657.)

(*) Cette bibliographie n'est pas exhaustive ; elle ne concerne que les ouvrages ayant directement servi à la rédaction de cette thèse.

13. Lamy (M.), Jammet (M.L.), Aussanaire (M.). — Les cirrhoses méta-ictériques chez l'enfant. (*Rev. Int. Hépat.*, Paris, 1955, 5, 1235.)

14. Le Stradic (C.). — A propos d'une observation de cirrhose chez l'enfant. Discussion étiologique. (*Thèse*, Paris, R. Foulon imp., 1959, 49 p.)

15. Martirani (A.). — Toxic (post necrotic) cirrhosis of the liver in childhood. (*Gastroenterology*, 1957, 32.)

16. Mehta (J.B.), Verma (S.L.). — Infantile cirrhosis of liver. A study of 40 cases. (*Ind. Jour. of Child Health*, 1959, 8, 229.)

17. Pelocchino (A.M.), Cattaneo (R.). — Su due casi di cirrhosi epatica giovanile. (*Minerva Medica*, 1961, 52, 3556.)

18. Ruggieri Bartholomew (A.), Baggenstoss (M.D.), Archie (H.), Logan (G.B.). — Juvenile cirrhosis. A clinico pathologic study of 27 cases. (*Am. J. Dis. Child.*, 1957, 94, 64.)

19. Salas (M.). — Un caso de cirrhosis post-hepatitis en un lactante. (*Bol. Med. del Hosp. Inf. Mexico*, 1960, 17, 437.)

20. Schneegans (E.), Rohmer (A.), Haarscher (A.). — Un cas de cirrhose hépatique à évolution bénigne chez un nourrisson. Etiologie et diagnostic. (*Arch. Franç. Pédiat.*, 1952, 665.)

21. Smetana (H.F.), Hadley (G.G.), Sirsat (S.M.). — Infantile cirrhosis an analytic review of the litterature and a report of 50 cases. (*Pediatrics*, 1961, 27, 107.)

22. Still (W.J.S.). — Familial hepatic cirrhosis. (*Arch. Dis. Child.*, 1955, 30, 354.)

23. Thaler (M.M.). — Fatal neonatal cirrhosis : entity or end result ? A comparative study of 24 cases. (*Pediatrics*, 1964, 33, 721.)

24. Vestermark (S.), Wulf (K.L.G.), Zachau (C.B.). — Familial hepatic cirrhosis in infancy. (*Danish Medical Bulletin*, 1964, 11, 46.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIVe